

# **Identifizierung und Untersuchung pharmazeutischer Gläser durch Laser-Ablation-ICP-MS**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)  
im Fach Pharmazie

eingereicht an der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Apotheker und Lebensmittelchemiker Torsten Schmidt  
geboren am 13.09.1964 in Rotenburg a.d. Fulda

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin  
Prof. Dr. J. Mlynek

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I  
Prof. Dr. B. Ronacher

Gutachter: 1. Prof. Dr. J.P. Surmann  
2. Prof. Dr. A. Zschunke

Tag der mündl. Prüfung: 09.11.2001



*Ich war schon immer der Ansicht, daß es etwas Wichtigeres gibt als Gold.  
Glas zum Beispiel halte ich für nützlicher.*

Theodor Fontane, 1819 – 1898, Apotheker und Schriftsteller



*Meinem Vater*



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung u. Problemstellung	13
2	Theoretischer Teil	17
2.1	Glas	17
2.1.1	Begriff, Struktur und Klassifizierung	17
2.1.2	Borosilikatgläser	18
2.1.2.1.1	Borosilikatglas erdalkalifrei	18
2.1.2.1.2	Borosilikatglas erdalkalihaltig	19
2.1.2.1.3	Borosilikatglas hochborsäurehaltig	19
2.1.2.2	Alkali-Blei-Silikatgläser	19
2.1.2.3	Alkali-Erdalkali-Silikatgläser (Natron-Kalk-Gläser)	19
2.1.3	Glas als Primärpackmittel in der Pharmazeutischen Industrie	19
2.1.4	Glasarten der Arzneibücher	21
2.1.4.1	Glasarten in EuAB und DAB	21
2.1.4.2	Glasarten in USP	22
2.1.5	Glasprüfung der Arzneibücher	23
2.1.5.1	Prüfung nach EuAB/DAB	23
2.1.5.2	Prüfung nach USP	24
2.1.6	Prüfung von Glas nach DIN und DIN ISO	25
2.1.6.1	Hydrolytische Beständigkeit	26
2.1.6.1.1	Griß-Titrations-Verfahren bei 98 °C nach DIN ISO 719	26
2.1.6.1.2	Griß-Titrations-Verfahren bei 121 °C nach DIN ISO 720	26
2.1.6.1.3	Oberflächen-Prüfverfahren bei 121 °C nach DIN 52339	26
2.1.6.2	Säurebeständigkeit nach DIN 12116	27
2.1.6.3	Laugenbeständigkeit nach DIN ISO 695	27
2.2	Laser in der Analytik	28
2.2.1	Entwicklung von Lasern	28
2.2.2	Einsatz von Laserablation in der Analytik	28
2.2.3	Laserablation: Praktische Anwendungen	31
2.2.4	Laser als Lichtquelle in der Spektrometrie	32
2.3	Einsatz und Qualitätssicherung von Glas in der Pharmaproduktion	35
2.3.1	Gesetzliche Grundlagen	35
2.3.2	Qualitätskontrolle von Verpackungsmaterial	37
2.3.3	Qualitätskontrolle des Primärpackmittels Glas	37

2.3.4	Zusammenfassung: Qualitätssicherung von Glas	39
3	Ergebnisse u. Diskussion	39
3.1	Methodenentwicklung	39
3.1.1	Einführung	39
3.1.2	Validierungsumfang	39
3.1.3	Laserbetriebsart: Q-switched	41
3.1.4	Laserbetriebsart: Free-running	41
3.1.5	Gerätequalifizierung	41
3.1.6	Gerätequalifizierung des ICP-MS	42
3.1.7	Wahl der Laserparameter	42
3.1.8	Vorbereitung von Laserablation-Messungen	43
3.1.9	Wahl der Aufschlußbedingungen	43
3.2	Untersuchung von Gläsern mit LA-ICP-MS	44
3.2.1	Einführung	44
3.2.2	Datengewinnung	45
3.2.2.1	Aufnahme von Massenspektren (statische Signale)	45
3.2.2.2	Erfassung transienter Signale	46
3.2.2.3	Rohdatenaufnahme	48
3.2.3	Interferenzen bei Messungen mit LA-ICP-MS	50
3.2.3.1	Einführung	50
3.2.3.2	Matrix-Interferenzen	50
3.2.3.3	Spektrale Interferenzen	51
3.2.3.3.1	Interferenzen durch isobare Störungen	51
3.2.3.3.2	Interferenzen durch Molekülonen aus dem Plasmagas	51
3.2.3.3.3	Interferenzen durch Molekülonen des Lösungsmittels	52
3.2.3.3.4	Interferenzen durch Molekülonen der Matrix	52
3.2.3.4	Zusammenfassende Bewertung von Interferenzen	54
3.2.4	Isotopenverhältnis	54
3.2.5	Statische LA-Messungen an Gläsern ( $\lambda = 1064$ u. $266$ nm)	56
3.2.5.1	Zielsetzung	56
3.2.5.2	Ungestörte Signale	57
3.2.5.3	Störung durch hohe Aluminiumsignale	59
3.2.5.4	Trendbehaftete Signale	62
3.2.5.5	Einflüsse der Laserfokussierung	65



3.2.5.6	Datenkorrektur	67
3.2.5.7	Optimierung der Laserleistung	69
3.2.5.8	Einfluß der Probenoberfläche	73
3.2.5.9	Einfluß von Probenpositionierung und Ablationsstrategie	76
3.2.6	Kalibrationen mit LA-ICP-MS	77
3.2.6.1	Glasstandards zur Kalibration mit LA-ICP-MS	77
3.2.6.2	Vorbehandlung des Referenzmaterials	77
3.2.6.3	Kalibrationen mit $\lambda=1064$ nm und $\lambda=266$ nm	78
3.2.6.3.1	LA-ICP-MS: $^{23}\text{Na}$ - Kalibration	78
3.2.6.3.2	LA-ICP-MS: $^{30}\text{Si}$ -Kalibration	79
3.2.6.3.3	LA-ICP-MS: $^{137}\text{Ba}$ -Kalibration	80
3.2.6.3.4	Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit $\lambda=1064$ nm	81
3.2.6.3.5	Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit $\lambda=266$ nm	82
3.2.7	Meßergebnisse mit LA-ICP-MS, statische Signale	82
3.2.8	Statistische Prüfungen	97
3.2.8.1	Test auf Normalverteilung nach DAVID	97
3.2.8.2	Homogenität der Varianzen	97
3.2.8.3	Prüfung auf Linearität nach MANDEL	99
3.2.8.4	Nachweis- /Bestimmungsgrenze, LA-ICP-MS, $\lambda = 1064$ u. $266$ nm	100
3.2.8.5	Gesamtvertrauensbereich	102
3.2.8.6	Genauigkeit (accuracy) von LA-ICP-MS-Ergebnissen	103
3.2.8.7	Richtigkeit (trueness)	103
3.2.8.8	Präzision (precision)	106
3.2.8.8.1	Wiederholpräzision (repeatability, intermediate precision)	107
3.2.8.8.2	Vergleichspräzision	109
3.2.9	Transiente LA-Messungen an Gläsern ( $\lambda = 1064$ u. $266$ nm)	110
3.2.9.1	Einführung	110
3.2.9.2	Zielsetzung	111
3.2.9.3	Methodenentwicklung	111
3.2.9.4	Untersuchungen an Natron-Kalk-Glas (TSG)	112
3.2.9.4.1	Idealer Signalverlauf	112
3.2.9.4.2	Quantitative Messungen an TSG	113
3.2.9.4.3	Tiefenprofil von TSG	116
3.2.9.5	Untersuchungen an Fiolax®-Braunglas-Ampullen	117

3.2.9.5.1	Eingesetzte Proben	117
3.2.9.5.2	Theoretische Erwartungen	117
3.2.9.5.3	Signalverlauf der Messungen	118
3.2.9.5.4	Ergebnisse der Untersuchungen	119
3.2.9.5.5	Zusammenfassung und Ausblick	121
3.2.10	Robustheit des LA-ICP-MS-Verfahrens	121
3.2.11	Kraterbeschaffenheit in Gläsern	122
3.2.11.1	Allgemeine Beobachtungen	122
3.2.11.2	Einfluß der Fokussierung	123
3.2.11.3	Einfluß der Laserwellenlänge	125
3.2.11.4	Einfluß der Probenoberfläche	126
3.2.12	Zusammenfassung: Laserablation von Gläsern	127
3.3	Aufschlusverfahren für Gläser	129
3.3.1	Wahl des Aufschlußverfahrens	129
3.3.2	Aufschlußverfahren	130
3.3.3	Probenvorbereitung	131
3.3.4	Messung von Aufschlüssen	131
3.3.5	Kalibration für Aufschlußlösungen	131
3.3.6	Statistische Prüfungen	134
3.3.7	Nachweis- und Bestimmungsgrenze	135
3.3.8	Zusammenfassung: Glasaufschluß und ICP-MS-Messungen	136
3.4	Chemometrische Datenanalyse	136
3.4.1	Einführung	136
3.4.2	Lineare Diskriminanzanalyse	137
3.4.3	Variablenreduktion	141
3.4.4	Zusammenfassung: Lineare Diskriminanzanalyse	145
4	Experimenteller Teil	146
4.1	Geräte	146
4.1.1	Allgemeine Beschreibung der eingesetzten Meßgeräte	146
4.1.1.1	LA-ICP-MS - Meßplatz	146
4.1.1.2	Aufschluß-System	147
4.1.2	Datenaufnahme, Datenverarbeitung, Software	147
4.1.3	Meßgeräte, technische Daten	147
4.1.3.1	Spezifikation ICP-MS	147

4.1.3.2	Spezifikation Laserablation	147
4.1.3.3	Spezifikation Aufschluß-System	148
4.2	Chemikalien	148
4.3	Glasstandards	149
4.4	Meßbedingungen	151
4.4.1	Untersuchte Isotope	151
4.5	Methoden	153
4.5.1	Laserablation-Messungen mit ICP-MS (statische Signale)	153
4.5.2	Laserablation-Messungen mit ICP-MS (transiente Signale)	155
4.5.3	Messungen von Aufschlüssen mit ICP-MS	156
4.5.4	Aufschluß von Glasproben mit Gasphasenaufschluß	156
5	Zusammenfassung u. Ausblick	158
6	Abbildungsverzeichnis	161
7	Tabellenverzeichnis	163
8	Literaturverzeichnis	165

## **Glossar**

BCR 126 A	Bleiglas-Standard, Community Bureau of Reference, European Community
DAB	Deutsches Arzneibuch
DIN	Deutsches Institut für Normung
DRN	Laborglas-Standard
DURAN®	Schott-Laborglas (Borosilikat-Glas)
EDL	Elektrodenlose Entladungslampe
EN	Europäische Norm
EuAB	Europäisches Arzneibuch
FDA	Food and Drug Administration
FILS	Feld-Ionisations-Laser-Spektroskopie
FIOLAX®	Schott-Ampullenglas (Borosilikat-Glas)
FLX	Ampullenglas-Standard
GMP	Good Manufacturing Practices, Gute Herstellungs-Praxis
HKA	Hauptkomponentenanalyse
ICH	International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICP-AES	Induktiv gekoppeltes Plasma und Auger-Elektron-Spektroskopie
ICP-MS	Induktiv gekoppeltes Plasma und Massenspektrometrie
ISO	International Standard Organization
LA	Laserablation
LAAS	Laser-Atom-Absorptions-Spektrometrie
LDA	Lineare Diskriminanzanalyse
LEI	Laserverstärkte Ionisationsspektroskopie
LIBS	Laser induced breakdown spectrometry
LIF	Laser-Induzierte-Fluoreszenz-Spektroskopie
LOD	Limit of detection, Nachweisgrenze
LOQ	Limit of quantitation, Erfassungsgrenze
MIP-OES	Mikrowelleninduziertes Plasma mit Atomemissionsspektroskopie
PDMS	Polydimethylsiloxan
PICVD	Plasma Impulse Chemical Vapour Deposition
RF-GDMS	Radio frequency glow discharge mass spectrometry
RIS	Resonanz-Ionisations-Spektroskopie
TSG	Torgauer Spezialglas, Natron-Kalk-Glas-Standard
TXRF	total X-ray fluorescence spectrometry, Total Röntgen Fluoreszenz Spektroskopie
USP	United States Pharmacopoe

# 1 Einleitung u. Problemstellung

Für die Herstellung von Arzneimitteln durch die Pharmazeutische Industrie wurde in den letzten Jahren zunehmend Glas als Primärpackmittel eingesetzt. Weltweit werden heute zahlreiche Arzneimittel produziert, die mit Glas in Berührung stehen. Glas stellt somit neben Kunststoffen eines der wichtigsten Packmittel für Arzneistoffe und Zubereitungen dar [1]. Das Behältnis einschließlich des Verschlusses steht in direkter Berührung mit dem arzneilichen Inhalt. Sein Herstellungsmaterial muß so gewählt werden, daß keine schädlichen Wechselwirkungen zwischen beiden eintreten [2]. Pharmazeutisch verwendete Gläser sollten gegenüber abgefüllten Arzneistoffen oder Arzneizubereitungen inert sein.

In der Praxis werden Weithalsflaschen für zähe Flüssigkeiten, Enghalsflaschen für niedrigviskose Flüssigkeiten, Weithalsgläser für Salben und Röhrchen zur Aufnahme von Tabletten eingesetzt. Ampullen, Injektions- und Infusionsflaschen sind für sterilisierte Lösungen bestimmt und stellen Sonderformen der Enghalsflaschen dar [2].

Glas neigt in der Regel zur Abgabe von Alkali an Lösungen, was zur Erhöhung des pH-Wertes führt. Dies wurde in einer Studie mit Glasflaschen des Typs II und III bestätigt [3]. Unverträglichkeiten mit zahlreichen Wirkstoffen, z.B. Fällung von Alkaloidbasen, Abscheidung von Oxiden aus Salzlösungen sowie Ester- und Glycosidspaltungen können die Folge sein [4]. Weiterhin führen Adsorptionen an Glasoberflächen zu einem Verlust an Wirkstoff. Joosten et al. wiesen nach, daß die Bakterizide Nisin und Enterocin 4 über 50 % weniger Aktivität nach Adsorption an Glas und Kunststoffen zeigten [5]. Weiterhin wird über die Abgabe von Schwermetallionen, insbesondere von Bleiionen aus Bleiglas, berichtet [6, 7, 8, 9].

Arzneimittel müssen gemäß § 1 des Arzneimittelgesetzes nach den Grundsätzen der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hergestellt werden [10]. Die Qualitätssicherungs-Systeme der Pharmazeutischen Industrie sollen nachvollziehbare Produktionsprozesse garantieren. Dabei werden die verwendeten Packmittel ebenso in die Qualitätssicherung einbezogen wie Ausgangs- und Arzneistoffe [11]. Vor Verwendung eines Packmittels muß sichergestellt sein, daß nur die vorgeschriebenen Arzneistoffe bzw. deren Zubereitungen in Gläser bestimmter Qualität abgefüllt werden.

Glas wird nach der Menge der abgegebenen Alkali-Ionen in unterschiedliche Güteklassen eingeteilt. Die Pharmakopöen schreiben für die Abfüllung bestimmter Arzneiformen Gläser definierter Güteklassen vor. So dürfen beispielsweise Injectabilia nur in Behältnisse

abgefüllt werden, deren hydrolytische Oberflächenresistenz die Forderungen für den Glastype I bzw. die Resistenzgruppe A des Deutschen Arzneibuchs entsprechend DIN 52 328 erfüllt [12, 13]. Die US-Pharmakopöe schreibt Typ I - Glas für die Abfüllung von Parenteralia vor, verbietet aber Typ II - und Typ III - Gläser nicht ausdrücklich. Der Einsatz von Gläsern, die nicht dem Typ I entsprechen, ist allerdings nur bei nachgewiesener Eignung (Stabilitätstests) im jeweiligen Einzelfall zulässig [14]. Die Prüfung der Glasart sowie ihr bestimmungsgemäßer Einsatz ist somit unverzichtbarer Bestandteil eines Produktionsprozesses.

Die hydrolytische Resistenz von Gläsern wird im wesentlichen durch ihre Zusammensetzung bestimmt. Während Natron-Kalk-Gläser aufgrund ihres relativ hohen Alkaligehaltes in der Regel der Glasart III zugerechnet werden, sind Borosilikatgläser mit höherem Silikatgehalt und deutlich geringerem Anteil an Alkali den Glasarten I u. II zuzuordnen [12]. Ist die Zusammensetzung eines Glases bekannt, kann eine Einordnung bezüglich seiner chemischen Resistenz getroffen werden. Die Kenntnis der Zusammensetzung eines Glases ließe so Rückschlüsse auf die vorliegende Güteklasse zu.

Nach deutschen bzw. europäischen Arzneibüchern [12, 13] wird die hydrolytische Resistenz eines Glases gegenüber frisch destilliertem Wasser durch Titration der Alkalität bestimmt. Durch das Herauslösen mineralischer Substanzen aus dem Glas erhöht sich der pH-Wert der Prüflösung. Der Verbrauch an 0,1N-HCl ist ein Maß für die Widerstandsfähigkeit des Glases gegen Abgabe von Alkali-Ionen. Je nach Resistenz wird das Glas in eine bestimmte Güteklasse eingeteilt. Die Prüfung umfaßt die teilweise Zerstörung des Glases sowie eine naßchemische Bestimmung (Glasgries-Methode, Säure-Base-Titration).

Pharmazeutisch verwendete Gläser müssen vor Ihrem Einsatz in der Produktion von Arzneimitteln hinsichtlich ihrer Eignung geprüft werden. Da in den letzten Jahren das Auslagern von Abläufen innerhalb industrieller Fertigungsprozesse zunehmend Bedeutung gewonnen hat, wird inzwischen auch die Prüfung von Packmitteln auf den Zulieferer übertragen (outsourcing). Durch Zertifikate des Zulieferers wird dokumentiert, daß definierte Qualitätsnormen eingehalten werden. Die Auditierung, d. h. die Überprüfung der Zulieferer durch den Pharmazeutischen Unternehmer mit Hilfe von Inspektionen, stellt sicher, daß logistische und produktionstechnische Abläufe vor Ort bestimmungsgemäß umgesetzt werden. Damit wird die Konformität der durchgeführten Arbeiten mit allgemeinen Vorgaben (z.B. Gesetzen) oder speziellen Anforderungen (z.B. internen Anweisungen, Produktionsstandards) festgestellt. Durch einen Auditierungsbericht wird das Ergebnis der Inspektion innerhalb eines QS-Systems

dokumentiert [15].

Die von den Arzneibüchern vorgeschlagenen Verfahren zur Identitätsprüfung pharmazeutisch verwendeter Gläser sind in der Regel zeitaufwendig, der Bedarf an Prüfmaterial ist erheblich. Die Prüfung derartiger Gläser hinsichtlich ihrer Zusammensetzung mit Hilfe der Laserablation-ICP-Massenspektrometrie (LA-ICP-MS) ist vergleichsweise schneller und einfacher durchführbar. Zur Untersuchung sind nur wenige Gramm an Probenmaterial erforderlich, wobei die Proben direkt ohne weitere Probenvorbereitung eingesetzt werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Methode zur Untersuchung von pharmazeutisch verwendeten Gläsern hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung mit Laserablation-ICP-MS entwickelt werden. Die Bestimmung der Glaszusammensetzung sollte sowohl qualitativ als auch quantitativ möglich sein. Umfangreiche Messungen an verschiedenen Proben und Standards sollten die Möglichkeiten und Grenzen der Methode ausleuchten. Desweiteren sollte versucht werden, einzelne Schichten einer Glasprobe durch Aufnahme transienter Signale zu untersuchen. Nach den erhaltenen Ergebnissen sollte eine Zuordnung zu einer Glassorte getroffen werden. Mit Hilfe multivariater Datenanalyse sollte zum Abschluß geprüft werden, ob anhand der vorliegenden Daten eine statistisch abgesicherte Klassifikation verschiedener Gläser möglich ist.

Mit Hilfe der Laserablation ist es grundsätzlich möglich, Feststoffe durch Laserbeschuß spontan zu verdampfen. Dabei wird mit Lasern verschiedenster Charakteristik auf eine Probe geschossen und in der Regel knapp über der Probenoberfläche ein Plasma gezündet. Die hohe Temperatur des Plasmas verdampft das Probenmaterial schlagartig. Durch Kopplung mit gängigen Meßsystemen wie ICP-AES oder ICP-MS kann die Zusammensetzung der verdampften Probe bestimmt werden.

Laserablation wurde 1985 erstmals von Gray eingesetzt und mit einem ICP-AES-Verfahren gekoppelt [16]. Seitdem hat sich Laserablation als einfach einsetzbares Probenahmeverfahren für schwer zugängliche Feststoffe etabliert. Zunächst wurde dieses Verfahren als wenig brauchbar für quantitative Bestimmungen eingeschätzt. Gründe dafür waren mangelhafte Präzision und unzureichende Wiederholbarkeit der Ablations-Vorgänge [17, 18, 19]. Inzwischen werden durch Einsatz von Referenzmaterial, Normierung und internen Standards quantitative Meßergebnisse erzielt, die dem in der Massenspektrometrie von Lösungen erreichten Niveau entsprechen. Ein Übersichtsartikel von Durrant gibt den aktuellen Stand der Entwicklung wieder [20].

In den Anfangsjahren der Laserablation wurden vorwiegend metallische und anorganische Werkstoffe untersucht [16, 21, 22, 23, 24, 25]. In den letzten Jahren wurde

die Eignung der Laserablation für Materialien aus Glas oder Keramik gezeigt [[26](#), [27](#), [28](#), [29](#), [30](#), [31](#), [32](#), [33](#), [34](#), [35](#), [36](#), [37](#), [38](#), [39](#)]. Daneben wurden auch organische Proben untersucht. So ist die Zusammensetzung von z.B. Manganknollen, Blättern und Baumschnitten mit Laserablation quantitativ bestimmt worden [[40](#), [41](#), [42](#), [43](#), [44](#), [45](#)]. In der Pharmazeutischen Industrie hat die Laserablation bisher keine weite Verbreitung erfahren.



## 2 Theoretischer Teil

### 2.1 Glas

#### 2.1.1 Begriff, Struktur und Klassifizierung

Glas ist ein Sammelbegriff für eine kaum überschaubare Zahl von Stoffen verschiedenster Zusammensetzung. Alle haben eine Eigenschaft gemeinsam: Sie befinden sich in glasigem Zustand. Auch in der Natur werden vereinzelt glasige Stoffe gefunden, so z.B. Obsidian, das als Mineral häufig in vulkanischen Gebieten vorkommt [46].

Wissenschaftlich betrachtet ist Glas ein anorganisches Schmelzprodukt, das ohne Kristallisation abkühlt und einen erstarrten Zustand einnimmt [47]. Anders ausgedrückt: Glas kann als eingefrorene, unterkühlte Flüssigkeit bezeichnet werden [48].

Präziser ist die Definition eines Glaslexikons: Als Glas bezeichnet man danach alle Stoffe, die strukturmäßig einer Flüssigkeit ähneln, bei Umgebungstemperaturen aber auf Krafteinwirkungen rein elastisch reagieren und daher als Festkörper anzusprechen sind. Im engeren Sinne wird der Begriff Glas für alle anorganischen Verbindungen angewendet, die diese Grundeigenschaften besitzen [46].

Im Quarzglas ist jedes Siliziumatom tetraedrisch von vier Sauerstoffatomen umgeben, die durch Elektronenpaare gebunden sind. Diese  $\text{SiO}_4$ -Tetraeder haben gemeinsame Eckpunkte (O-Atome) und bilden so ein dichtes dreidimensionales Gerüst. Im Gegensatz zum kristallinen Quarz, bei dem die Tetraeder regelmäßig angeordnet sind, liegt im Quarzglas eine regellose Anordnung vor, so daß kein geordnetes Raumnetz entsteht. Bei der Glasschmelze werden Kationen in dieses unregelmäßige Netzwerk eingelagert, wobei Alkalikationen willkürlich zwischen den Tetraedern positioniert werden, während Calcium- und Bleikationen Brücken bilden [48].

Die Grundlage der Glasbildung ist also das Netzwerk, das durch die  $\text{SiO}_4$ -Tetraeder gebildet wird. Die Kationen, die derartige Polyeder aufbauen, werden deshalb als Netzbildner bezeichnet, während die Kationen, die das Netzwerk abbauen oder verändern Netzwandler genannt werden. Netzbildner sind u.a. Silizium, Bor, Arsen und Phosphor, Netzwandler u.a. die Alkali- und Erdalkalielemente. In Ergänzung zum ungeordneten Netzwerk nehmen nach der Zachariasenschen Hypothese die Netzwandler eine zufällige, d.h. statistische Verteilung in der Glasstruktur an [48]. Die Grenzen dieser Annahme werden später noch diskutiert werden.

Glas wird damit von den Kunststoffen abgegrenzt, die teilweise auch glasähnliches Verhalten zeigen. Zur Unterscheidung verschiedener Glasarten können verschiedene Merkmale herangezogen werden, so z.B. die chemische Zusammensetzung, der Herstellungsprozeß oder ihr Verhalten bei der Verarbeitung.

Gebräuchlich ist die Einteilung nach der chemischen Zusammensetzung von Gläsern. Danach ergeben sich vier große Gruppen, die zusammen mehr als 95 % der gesamten Glasherstellung ausmachen [46]:

- **Borosilikatgläser**
  - a) Borosilikatglas erdalkalifrei
  - b) Borosilikatglas erdalkalihaltig
  - c) Borosilikatglas hochborsäurehaltig
- **Alkali-Blei-Silikatgläser**
- **Alkali-Erdalkali-Silikatgläser (Natron-Kalk-Gläser)**
- **Erdalkali-Alumino-Silikatgläser**

### 2.1.2 Borosilikatgläser

Kennzeichnend für Borosilikatgläser sind der hohe Anteil von Kieselsäure ( $\text{SiO}_2$ ) und Borsäure als Glasbildner. In der Regel liegt der  $\text{SiO}_2$ -Gehalt zwischen 70 - 80 %. Solche Gläser mit einem  $\text{B}_2\text{O}_3$ -Gehalt bis maximal 13 % besitzen eine hohe Beständigkeit gegen chemische Einwirkungen und Temperaturunterschiede. Sie finden deshalb vorwiegend Verwendung in der chemischen Industrie für Produktionsanlagen, in der Pharmaindustrie als Packmittel von Arzneimitteln sowie als belastbare Glühlampenträger.

Die Höhe des Borsäuregehaltes beeinflusst die Glaseigenschaften dahingehend, daß neben den als chemisch nahezu inert bekannten Arten auch solche Verwendung finden, die infolge andersartigen strukturellen Einbaus der Borsäure nur noch geringe chemische Resistenz zeigen. Hier sind  $\text{B}_2\text{O}_3$ -Gehalte von über 15 % charakteristisch. Die Borosilikatgläser werden demzufolge weiter in erdalkalifrei, erdalkalihaltig und hochborsäurehaltig unterteilt.

#### 2.1.2.1.1 *Borosilikatglas erdalkalifrei*

$\text{SiO}_2$ -Gehalt > 80 % und  $\text{B}_2\text{O}_3$ -Gehalt von 12 - 13 %. Hohe chemische Beständigkeit sowie geringste Wärmeausdehnung ( $3,3 \cdot 10^{-6}/\text{K}$ ). Universalglas für chemisch-technische Anlagen, Rohrleitungen und Laborgeräte. Typischer Vertreter: Duran<sup>®</sup>, Pyrex<sup>®</sup>

#### 2.1.2.1.2 *Borosilikatglas erdalkalihaltig*

SiO<sub>2</sub>-Gehalt ca. 75 % und B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Gehalt von 8 - 12 % sowie bis 5 % Erdalkalien (MgO, CaO) und Aluminiumoxid (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Hohe chemische Resistenz, gegenüber erdalkalifreien Borosilikatgläsern weichere Gläser mit Wärmeausdehnung von 4,0 - 5,0·10<sup>-6</sup>/K. Typischer Vertreter: Fiolax®

#### 2.1.2.1.3 *Borosilikatglas hochborsäurehaltig*

SiO<sub>2</sub>-Gehalt 65 - 70 % und B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Gehalt von 15 - 25 % sowie geringe Anteile an Alkalien (K<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O) und Aluminiumoxid (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Verringerte chemische Resistenz, niedrigerweichend bei geringer Wärmedehnung: Verschmelzanpassung an Metalle (Wolfram-Molybdän) sowie hohe elektrische Isolation.

#### 2.1.2.2 Alkali-Blei-Silikatgläser

SiO<sub>2</sub>-Gehalt 54 - 58 %, PbO-Gehalt 20 - 30 % und ca. 14 % Alkalien. Hochisolierend, hohe Lichtbrechung. Verwendung als Fußgläser in Lampen, Bildröhren und im Haushalt. Typische Vertreter: Kristallglas (PbO > 10 %), Bleikristall (PbO > 18 %)

#### 2.1.2.3 Alkali-Erdalkali-Silikatgläser (Natron-Kalk-Gläser)

SiO<sub>2</sub>-Gehalt ca. 70 %, 15 % Alkalien (v.a. Na<sub>2</sub>O), 13 – 16 % Erdalkalien (CaO, MgO) sowie < 2 % Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Geringe Resistenz, hoher Wärmeausdehnungskoeffizient (9·10<sup>-6</sup>/K). Verwendung als Flachglas (Fenstergläser), Konservenglas und zur Abfüllung von Getränken (Flaschenglas).

### 2.1.3 **Glas als Primärpackmittel in der Pharmazeutischen Industrie**

Etwa seit Mitte des letzten Jahrhunderts wird Hohlglas maschinell hergestellt. Die daraus gefertigten Behältnisse wie Fläschchen, Ampullen oder Standgefäße fanden rasch Eingang in den pharmazeutischen Produktionsprozeß [46]. Heute ist Glas eine der wichtigsten Primärverpackungen von Pharmaprodukten.

Glas verdankt seine Bedeutung als Primärpackmittel für pharmazeutische Produkte einigen besonderen Eigenschaften [1]:

- neutrales Geruchs- und Geschmacksverhalten
- weitestgehend widerstandsfähig gegenüber Säuren, Laugen und Ölen
- durch Transparenz verbesserte Arzneimittelsicherheit (Inhaltskontrolle)

- Lichtschutz durch Einfärbung bei lichtempfindlichen Inhaltsstoffen (Braunglas)
- porenfreie Struktur, undurchlässig für Flüssigkeiten, Gase und Mikroorganismen
- bequemes Öffnen und Wiederverschließen (verschlußabhängig)

Glasbehältnisse stehen in direktem Kontakt mit den abgefüllten Arzneistoffen und Zubereitungen. Auch weitgehend beständige Borosilikatgläser zeigen gelegentlich chemische Wechselwirkungen über Austausch-, Abtrags- und/oder Adsorptionsprozesse. Die Adsorption von Nisin und Enterocin 4 an Kunststoffen und Glas wird eindrucksvoll in einer Studie von Joosten et al. beschrieben. Die Verluste an wirksamer Aktivität beider Bakterizide werden auf über 50 % beziffert [5].

Es ist leicht verständlich, daß deshalb an zusätzlichen Vergütungsverfahren der Glasoberfläche gearbeitet wird mit dem Ziel, Arzneistoffe in Glasbehältnissen ohne Wirksamkeitsverlust abzufüllen. Durch Beschichtung von Oberflächen mit reinem Quarz kann die hydrolytische Resistenz nachhaltig gesteigert werden. Auf der Interpack '99 (Messe für Pharma-Abfüll- und Verpackungsmaschinen) wurde erstmals ein mit  $\text{SiO}_2$  innenvergütetes Glasbehältnis vorgestellt (Fa. Schott: Typ I plus®). Mit Hilfe eines Beschichtungsverfahrens wird die Glasoberfläche mit einer 0,1 - 0,2  $\mu\text{m}$  dünnen, reinen 100%igen  $\text{SiO}_2$ -Schicht versehen. Bei Standardglas beträgt der  $\text{SiO}_2$ -Gehalt zum Vergleich ca. 75 %. Die Möglichkeit von Produktdegradation und chemischen Interaktionen zwischen Präparat und Behälterglas soll dadurch vermindert werden. So soll die Abgabe von Natriumionen eines nachträglich mit einer Silikatschicht überzogenen Fiolax®-Glases (Schott Typ I plus®) um den Faktor 350 unterdrückt werden [50]. Desweiteren sollen Wechselwirkungen mit Metallionen, wie z.B. Aluminium und Calcium ausgeschlossen werden. Dadurch sei es möglich, Produkte mit hohem pH-Wert und vor allem Komplexbildner oder zur Adsorption neigende Proteinlösungen sicher zu lagern. Allerdings ist das  $\text{SiO}_2$ -Beschichtungsverfahren sehr aufwendig und teuer. Es erhöht den Preis eines Vials um das 3- bis 5fache [51].

In den Bestrebungen, Glas beständiger zu machen, werden zum Teil ungewöhnliche Wege beschritten. So ließ sich die Laugen-Beständigkeit von Glasfasern mittels einer Gel-Beschichtung aus  $\text{CaO}$ - $\text{BaO}$ - $\text{SiO}_2$ - $\text{TiO}_2$  erhöhen. Die Glasfasern sollten zur Verstärkung von Beton eingesetzt werden [52].

## 2.1.4 Glasarten der Arzneibücher

### 2.1.4.1 Glasarten in EuAB und DAB

Die europäischen Pharmakopöen [13] enthalten Aussagen zur Verwendung und Qualität von Gläsern im Rahmen der Arzneimittelverpackung. Demnach sind Glasbehältnisse zur pharmazeutischen Verwendung dazu bestimmt, in direkten Kontakt mit Zubereitungen zu kommen. Es werden folgende Glasbehältnisse genannt:

- Ampullen
- Flaschen, Spritzen und Spritzampullen
- Behältnisse zur Aufnahme von Blut und Blutprodukten

Die verschiedenen Qualitäten des Glases werden durch ihre chemische Beständigkeit festgelegt. Durch Prüfung der hydrolytischen Resistenz der Behältnisinnenfläche sowie des gepulverten Glases gegenüber Wasser wird eine Einteilung in vier Klassen vorgenommen.

Tabelle 1: Glasarten nach DAB/EuAB

Bezeichnung nach DAB/EuAB	Glassorte	Hydrolytische Resistenz	Pharmazeutischer Einsatz
Glasart 1	Borosilikatglas (= Neutralglas)	hoch	alle Zubereitungen, einschließlich Parenteralia, Blut und Blutprodukte
Glasart 2	Natron-Kalk-Silikatglas*	hoch	wäßrige Zubereitungen zur parenteralen Anwendung mit einem pH < 7 (Überprüfung der Stabilität erforderlich)
Glasart 3	Natron-Kalk-Silikatglas	mittel	nichtwäßrige Zubereitungen zur parenteralen Anwendung, Pulver zur Herstellung von Parenteralia u. andere nicht-parenterale Zubereitungen
Glasart 4	Natron-Kalk-Silikatglas	gering	u.a. feste und halbfeste Zubereitungen zur nichtparenteralen Anwendung

\* (mit Oberflächenbehandlung)

Glasbehältnisse mit einer größeren hydrolytischen Resistenz als derjenigen, die für die Zubereitung vorgeschrieben ist, können jederzeit benutzt werden. Entscheidend für die chemische Beständigkeit sind die chemische Zusammensetzung des Glases wie auch

seine Oberflächeneigenschaften. Hohe chemische Beständigkeit ist demnach bei Gläsern zu erwarten, deren Anteil an Siliziumdioxid sehr hoch ( $\geq 80\%$ ), der Alkali- bzw. Erdalkalianteil gering ( $< 5\%$ ) und deren Oberfläche mit einer reinen Quarzschicht versehen ist.

#### 2.1.4.2 Glasarten in USP

Die amerikanische Arzneibuch-Kommission teilt Glasbehältnisse zur pharmazeutischen Verwendung entsprechend den europäischen Pharmakopöen in vier Klassen ein.

Tabelle 2: Glasarten nach USP

Bezeichnung nach DAB	Glassorte	Hydrolytische Resistenz	Pharmazeutischer Einsatz
type I	borosilicate glass	hoch	alle parenteralen Zubereitungen
type II	soda-lime glass*	hoch	saure und neutrale Parenteralia, alkalische Parenteralia nach Eignungstest (Stabilitätsuntersuchung)
type III	soda-lime glass	mittel	generell nicht für parenterale Zubereitungen, Ausnahme: Nachweis der Eignung für die spezielle Formulierung
type NP	general-purpose soda-lime glass	gering	universelle Abfüllung nicht-parenteraler Zubereitungen, u.a. für orale und topische Zubereitungen

\* (treated)

Die Regelungen der amerikanischen Pharmakopöe [14] für die Verwendung von Glasbehältnissen als Primärpackmittel lassen dem pharmazeutischen Unternehmer einen weiteren Handlungsspielraum hinsichtlich der verwendeten Glasarten als die europäischen Vorschriften. Während nach EuAB mit Glasart II lediglich wässrige parenterale Zubereitungen mit pH-Werten  $\text{pH} < 7$  bei gleichzeitiger Stabilitätsprüfung in Kontakt kommen dürfen [13], können nach USP gleichartige Produkte ohne diese Prüfung in Behältnisse der Glasart II verpackt werden. Für die Abfüllung alkalischer Parenteralia in Glasbehältnisse der Glasart II fordert USP Stabilitätsprüfungen, wohingegen nach EuAB ausschließlich die Glasart I zugelassen ist.

## 2.1.5 Glasprüfung der Arzneibücher

### 2.1.5.1 Prüfung nach EuAB/DAB

Nach EuAB/DAB werden drei Prüfungen zur Bestimmung der hydrolytischen Resistenz vorgeschlagen. Zwei Prüfungen (A und C) bestimmen die Widerstandsfähigkeit der Behältnisinnenfläche, eine Prüfung (B) die des pulverisierten Glases. Davon müssen eine oder mehrere Prüfungen durchgeführt werden, um die geforderte Qualität des Glasbehältnisses zu bestimmen.

#### Prüfung A: Hydrolytische Resistenz der Behältnisinnenfläche

Zur Prüfung werden unbenutzte Behältnisse eingesetzt. Die zu prüfenden Behältnisse werden mit Wasser definierter Qualität bis zu einem festgelegten Volumen befüllt, mit Aluminiumfolie oder Neutralglas-Schalen abgedeckt und 60 min bei  $121 \pm 1^\circ\text{C}$  autoklaviert. Die verschiedenen Volumina werden vereinigt und gegen Methylrot-Lösung R mit 0,01-N-Salzsäure titriert. Der Verbrauch an Salzsäure je 100 ml Prüflösung führt zu einer Unterscheidung der Glasarten I und II von Glasart III.

Tabelle 3: Grenzwerte: Hydrolytische Resistenz Behältnisinnenfläche nach DAB/EuAB

Füllvolumen Prüfgut [ml]	Verbrauch 0,01 N-HCl je 100 ml Prüflösung	
	Glasart I und II	Glasart III
bis 1	2,0	20,0
über 1 bis 2	1,8	17,6
über 2 bis 5	1,3	13,2
über 5 bis 10	1,0	10,2
über 10 bis 20	0,80	8,1
über 20 bis 50	0,60	6,1
über 50 bis 100	0,50	4,8
über 100 bis 200	0,40	3,8
über 200 bis 500	0,30	2,9
über 500	0,20	2,2

#### Prüfung B: Hydrolytische Resistenz von pulverisiertem Glas (Grießmethode)

Alle Behältnisse werden vor der Prüfung mit Wasser gespült und getrocknet. 100 g Glas werden zerbrochen und in einem Mörser fein zerstoßen. Eingesetzt werden 20,00 g des auf Sieb c zurückgebliebenen Glasgrießes, der zuvor mit Aceton gewaschen wurde. Nach Zugabe von 100,0 ml Wasser definierter Qualität wird 30 min bei  $121 \pm 1$  °C autoklaviert. Die Prüflösung wird gleichfalls gegen Methylrot-Lösung R mit 0,01-N-Salzsäure titriert. Der Verbrauch an Salzsäure läßt eine Unterscheidung der Glasart I von Glasart II und III sowie von Glasart IV zu.

Tabelle 4: Grenzwerte: Hydrolytische Resistenz pulverisiertes Glas nach DAB/EuAB

<b>Grenzwerte Verbrauch 0,01 N-HCl [ml] je 10,0 g Glas</b>		
<b>Glasart I</b>	<b>Glasart II oder III</b>	<b>Glasart IV</b>
max. 2,0	max. 17,0	max. 30,0

#### Prüfung C: Hydrolytische Resistenz der Behältnisinnenfläche nach Flußsäurebehandlung

Die Prüfung folgt nach Art und Umfang den Vorgaben der Prüfung A. Die zu prüfenden Behältnisse werden mit einer Mischung von Flußsäure und Salzsäure gefüllt, 10 min stehengelassen, geleert und sorgfältig mit Wasser nachgespült. Anschließend werden sie der Prüfung A unterzogen. Durch den Vergleich des Säureverbrauchs der Prüfungen A und C können die Glasarten I und II voneinander unterschieden werden. Der Verbrauch an Säure ist bei Behältnissen der Glasart II nach Prüfung C höher.

##### 2.1.5.2 Prüfung nach USP

Die USP sieht zur Unterscheidung der Glasart von Behältnissen zwei Prüfungen vor: 1. Powdered Glass Test, 2. Water Attack at 121 °C. Der erste Test entspricht der europäischen Glasgrießmethode, der zweite entspricht der Prüfung der hydrolytischen Resistenz der Behältnisinnenfläche (Prüfung A). In beiden Prüfungen wird mit 0,02-N Schwefelsäure gegen Methylrot-Lösung titriert. Die verbrauchten Äquivalente an Säure führen zu gleicher Einteilung der geprüften Behältnisse. Im Unterschied zur Prüfung nach EuAB/DAB ist für die jeweilige Glasart eine Prüfmethode festgelegt. So werden die Glasarten I, III und NP mit dem „Powdered Glass Test“ geprüft. Für die Prüfung der Glasart II ist die Methode „Water Attack at 121 °C“ vorgeschrieben.



Tabelle 5: Glasarten und Testverfahren, Grenzwerte nach USP

Glasart	Beschreibung	Test-Verfahren	Grenzwerte	
			Füllvolumen Prüfgut [ml]	Verbrauch 0,020 N-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [ml]
type I	borosilicate glass	Grießpulver-Methode	alle	1,0
type II	treated soda-lime-glass	hydrolytische Resistenz der Innenfläche	bis zu 100	0,7
			über 100	0,2
type III	soda-lime-glass	Grießpulver-Methode	alle	8,5
type NP	general-purpose soda-lime glass	Grießpulver-Methode	alle	15,0

### 2.1.6 Prüfung von Glas nach DIN und DIN ISO

Die Glasindustrie greift zur Charakterisierung von Gläsern auf eine größere Zahl an Prüfungen zur Bestimmung der chemischen Beständigkeit zurück. Neben der hydrolytischen Resistenz werden zusätzlich die Säure- und Laugenbeständigkeit überprüft. Weiterhin werden mechanische und elektrische Eigenschaften geprüft, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

Am weitesten verbreitet, allgemein anwendbar und einfach durchführbar sind die genormten DIN-Prüfmethoden. Sie umfassen die Bestimmung der Wasserbeständigkeit (zwei Grieß-Titrations-Verfahren, ein Oberflächenverfahren), der Säurebeständigkeit gegenüber Salzsäure und der Laugenbeständigkeit gegenüber einer Mischlauge. Glas kann so im Anlieferungszustand (Oberflächenprüfung) oder als Werkstoff nach mechanischer Zerkleinerung (Grießverfahren) geprüft werden. Die Glasindustrie prüft ihre Produkte auf die Einhaltung eigener Spezifikationen. Diese entsprechen weitestgehend zitierten DIN-Methoden [53]. Die Deutsche Norm für Behältnisse und Zubehör für Arzneimittel (Teil 7, Gewindeflaschen aus Röhrenglas für flüssige Arzneimittel) verweist hinsichtlich der Prüfung auf die einschlägigen DIN-Normen zur Glasprüfung [54].

#### 2.1.6.1 Hydrolytische Beständigkeit

##### 2.1.6.1.1 *Grieß-Titrations-Verfahren bei 98 °C nach DIN ISO 719*

Glasgrieß (2 g) von definierter Korngröße wird mit 50 ml Wasser 60 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Die Prüflösung wird mit Salzsäure,  $c = 0,01 \text{ mol/l}$  gegen Methylrotnatrium als Indikator titriert. Aufgrund des Säureverbrauchs bzw. der Alkaliabgabe werden die Gläser in 5 hydrolytische Klassen eingeteilt.

Tabelle 6: Wasserbeständigkeit nach DIN ISO 719, Grieß-Titrations-Verfahren

hydrolytische Klasse	Verbrauch 0,01 N-HCl je g Glasgrieß [ml]	Basenäquivalent ber. als $\text{Na}_2\text{O}$ je g Glasgrieß [ $\mu\text{g}$ ]	mögliche Bezeichnung
1	bis 0,10	bis 31	chemisch hoch resistent
2	über 0,10 bis 0,20	über 31 bis 62	resistentes Glas
3	über 0,10 bis 0,20	über 62 bis 264	schwach resistentes Glas
4	über 0,10 bis 0,20	über 264 bis 620	deutlicher unbeständiges Glas
5	über 0,10 bis 0,20	über 620 bis 1085	stark unbeständiges Glas

##### 2.1.6.1.2 *Grieß-Titrations-Verfahren bei 121 °C nach DIN ISO 720*

Glasgrieß (10 g) von definierter Korngröße wird von 50 ml Wasser 30 min im Autoklaven bei 121 °C ausgelaugt. Das abgegebene Alkali wird mit Schwefelsäure,  $c = 0,01 \text{ mol/l}$  gegen Methylrotnatrium als Indikator titriert. Der Säureverbrauch ergibt auch hier ein Maß für die Wasserbeständigkeit. Eine Klasseneinteilung ist bei dieser Norm z.Z. nicht angegeben.

##### 2.1.6.1.3 *Oberflächen-Prüfverfahren bei 121 °C nach DIN 52339*

Die Prüfung entspricht nach Art und Umfang der Prüfung A des EuAB/DAB zur Bestimmung der hydrolytischen Resistenz der Behältnisinnenfläche.

### 2.1.6.2 Säurebeständigkeit nach DIN 12116

Die zu prüfende Glasoberfläche wird 6 h in Salzsäure,  $c \approx 5,6 \text{ mol/l}$  gekocht und der Gewichtsverlust in  $\text{mg}/100 \text{ cm}^2$  ermittelt. Die Gläser werden in 4 Säureklassen eingeteilt.

Tabelle 7: Säurebeständigkeit nach DIN 12116, Oberflächenprüfung

<b>Säureklasse</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Halber Oberflächengewichts- verlust nach 6 Stunden [mg/100 cm<sup>2</sup>]</b>
1	säurebeständig	bis 0,7
2	schwach säurelöslich	über 0,7 bis 1,5
3	mäßig säurelöslich	über 1,5 bis 15
4	stark säurelöslich	über 15

### 2.1.6.3 Laugenbeständigkeit nach DIN ISO 695

Zur Bestimmung der Laugenbeständigkeit werden Glasoberflächen 3 h einer siedenden wäßrigen Lösung ausgesetzt. Die Lösung setzt sich aus gleichen Teilen Natriumhydroxid ( $c = 1 \text{ mol/l}$ ) und Natriumcarbonat ( $c = 0,5 \text{ mol/l}$ ) zusammen. Die Gewichtsverluste werden ermittelt und die Gläser in 3 Laugenklassen eingeteilt.

Tabelle 8: Laugenbeständigkeit nach DIN ISO 695, Oberflächenverfahren

<b>Laugenklasse</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Oberflächengewichts- verlust nach 3 Stunden [mg/100 cm<sup>2</sup>]</b>
1	schwach laugenlöslich	bis 75
2	mäßig laugenlöslich	über 75 bis 175
3	stark laugenlöslich	über 175

## **2.2 Laser in der Analytik**

### **2.2.1 Entwicklung von Lasern**

Vor 40 Jahren wurde der erste Laser in Betrieb genommen. Es handelte sich um einen Festkörper-Rubin-Laser, der in den Hughes Aircraft Research Laboratories in Malibu (Kalifornien, USA) im Mai 1960 entwickelt wurde. Schon ein Jahr später nahmen Wissenschaftler im Bell-Forschungslabor den ersten Gaslaser (infrarot, später sichtbar) in Betrieb, der mit einem Gemisch aus Helium und Neon arbeitete. Es folgten 1964 Argonlaser (blaugrün), CO<sub>2</sub>-Laser (mittleres Infrarot) und der Neodym-YAG-Laser (nahes Infrarot). Im Jahr 1966 wurde der erste Farbstofflaser vorgestellt. In den siebziger Jahren konnten Halbleiterlaser bei Zimmertemperatur betrieben werden und die ersten Edelgashalogen-Excimerlaser (ultraviolett) erschienen auf dem Markt. Anfang der neunziger Jahre wurden Diodenlaser mit blauer Emission vorgestellt, 1998 gelang die Entwicklung eines Röntgenlasers (Soft X-Ray-Amplifier bei 15 nm) [55].

Heute finden sich Laser in CD-Spielern und Scannerkassen der Supermärkte, Informationen werden mit Laserstrahlung übermittelt und Metalle mit Lasern geschnitten. In der Medizin behandeln Ärzte mit Lasern Hornhaut, Netzhaut und das Augeninnere. Chirurgen führen Eingriffe mit Lasern durch. Die Holographie nutzt Laser zur Darstellung von 3D-Bildern, optische Speicher und Computer benötigen Laser wie auch die Materialprüfung und technische Optik. Nicht zuletzt in der Analytik werden Laser in zunehmenden Maße eingesetzt.

Laser dienen in der chemischen Analytik als Lichtquelle oder werden zur Verdampfung von Festkörpern benutzt. Dabei sind mit dieser Technik nahezu alle gängigen spektroskopischen Methoden für den Elementnachweis gekoppelt worden [56, 57]. Während der Laser als Lichtquelle vor allem aus Kostengründen noch nicht die herkömmlichen Strahlungsquellen abgelöst hat, ist seine Eignung zur direkten Analyse von Feststoffen schon früh untersucht worden [16, 21, 22, 49, 58]. Heute ist die Laserablation fester Bestandteil der Probenahmeverfahren von Feststoffen.

### **2.2.2 Einsatz von Laserablation in der Analytik**

Zur Elementbestimmung fester Proben wurden bis in die 60er Jahre direkte Analysenverfahren eingesetzt. Die optische Funkenspektrometrie ist z.B. in der Metallanalytik ein gängiges Verfahren. Nichtleitende Materialien wurden in der Regel zerkleinert und im Gleichstrombogen analysiert [56]. Bei speziellen analytischen Fragestellungen ist der Einsatz von Glühentladungslampen noch immer gängig [59].

Lösungsanalytik mit spektroskopischen Methoden wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend nachweisstärker, so daß sich die Feststoffanalytik immer öfter derartiger Verfahren bediente. Durch wärme- und druckunterstützte Aufschlüsse mit Hilfe von Säuren lassen sich viele Feststoffe in Lösung bringen und hinsichtlich ihrer Zusammensetzung bestimmen. Die Kalibrierung solcher Verfahren ist im Vergleich zur bisherigen Feststoff-Bogenanalyse erheblich einfacher. So können z.B. die Kalibrationsstandards selbst hergestellt werden. Die Probenmatrix hat einen geringeren Einfluß auf das Analyseergebnis, weil sich Standards und Proben ähneln. Nachteilig hingegen ist der hohe Aufwand, der für die Probenvorbereitung geleistet werden muß. Bei Spurenelementbestimmungen im unteren ppm- bzw. ppb-Bereich steigt die Gefahr von Kontaminationen oder Verlusten [56].

Die Laserablation vereint die Vorteile der frühen Feststoffanalytik mit denen der Lösungsanalytik. Sie ist für Direktanalysen kompakter Materialien geeignet. Die Kombination mit verschiedenen Arten der Spektrometrie schafft vielfältige Einsatzmöglichkeiten. Gleichzeitig sind jedoch neue Schwierigkeiten bei quantitativen Bestimmungen zu bewältigen.

Die grundsätzliche Eignung der Laserverdampfung an festen Proben wurde bereits in den sechziger Jahren untersucht. Die analytischen Möglichkeiten waren jedoch durch die damals verfügbaren Feststoff-Laser begrenzt (Rubin- und Nd:YAG-Laser mit beschränkter Leistung, geringer Stabilität und Wiederholrate). Erst mit der Verbreitung stabil arbeitender Nd:YAG-Laser wurde die Laserablation auch in Kombination mit Methoden wie der ICP-MS intensiver untersucht.

Bei genügend hoher Energie (biologische Proben: ab  $104 \text{ W/cm}^2$ ; Gläser: ab  $109 \text{ W/cm}^2$ ) wird von der Festsubstanz Materie verdampft. Der Schwellenwert an Energie, ab dem Ablation stattfindet, ist von der Probenart, deren Oberflächenbeschaffenheit, der Laserwellenlänge und der Betriebsart des Lasers abhängig. Die Form und Größe der entstehenden Krater hängt wiederum stark von Leistung, Divergenz, Wellenlänge und der Fokussierung des Lasers ab.

Oberhalb des Laserkraters bildet sich eine leuchtende Laserdampfwolke, die optisch sehr dicht ist. Hier findet eine Ionisierung des verdampften Materials statt. Mit der OES an der Dampfwolke sind die analytischen Möglichkeiten beim Arbeiten unter Atmosphärendruck durch die hohe Selbstabsorption eingeschränkt. Wegen der hohen Konzentrationen an nichtverdampften Teilchen entsteht sehr viel Streustrahlung. Unter vermindertem Druck können dagegen LODs bis zu einigen  $10 \mu\text{g/g}$  in festen Proben erreicht werden [60].

In den Folgejahren wurde die Laserablation mit vielen gängigen spektroskopischen Methoden gekoppelt. Die durch den Laser auf der Probenoberfläche erzeugten Plasmen wurden entweder direkt zur Elementbestimmung benutzt oder mit einem zweiten Laserstrahl nachträglich angeregt. Untersuchungen der Elektronendichte von Plasmen, des Einflusses der Laserwellenlänge und weiterer Laserbedingungen wurden an verschiedenen Feststoffen (u.a. Stahl, Glas) durchgeführt [61, 62, 63, 64]. Die Emissionsmessungen wurden später von der Probenverdampfung getrennt (Zwei-Stufentechnik), um empfindlicher messen zu können [25]. Übersichtsartikel und Veröffentlichungen aus der Mitte der 90er Jahre dokumentieren den damaligen Stand der Technik [65, 66, 67]. Heute hat im wesentlichen nur die Kombination der Laserablation mit ICP-MS-Meßsystemen Bedeutung. Die Anwendung von LA-ICP-AES ist hingegen in den letzten fünf Jahren kontinuierlich zurückgegangen. Eine Übersicht über den Einsatz der resonanten Laser-Massenspektrometrie findet sich bei Boesl, der Einsatz von Laserverfahren in der Umweltanalytik wird von Panne zusammenfassend dargestellt [68, 69].

Die Kopplung von Laserablation mit ICP-MS stellt ein sehr leistungsfähiges Verfahren zur direkten Analytik von Feststoffen dar. Das induktiv gekoppelte Plasma mit seiner für die Anregung von Ionen günstigen Plasmatemperatur sowie die Robustheit gegenüber der Einführung des laserverdampften Materials erfüllen grundlegende Forderungen der Feststoffanalytik [56]. Gegenüber der AES sind mit der Massenspektrometrie empfindlichere Bestimmungen bei der Mehrzahl der Elemente möglich. Es können Absolutnachweisgrenzen im fg-Bereich erreicht werden. Bei verdampften Materialmengen im µg- bis mg-Bereich entspricht dies relativen LODs von ng/g bis µg/g [60]. Moderne Sektorfeldgeräte oder die Massenspektrometer der 4. Generation mit Gasentladung bieten nachweisstarke Analytik bis in den untersten Spurenelementbereich.

Als schwierig im Umgang mit Laserablation werden im wesentlichen die zum Teil erheblichen Signalschwankungen sowie die anspruchsvolle Kalibrierung angesehen. Stark schwankende Signale werden grundsätzlich auf den noch nicht vollständig verstandenen Prozeß der Materialverdampfung durch die fokussierte Laserstrahlung zurückgeführt. Nur durch interne Standardisierung können hierbei Fehler ausgeglichen werden. Schon früh wurde dieser Ansatz in die Praxis umgesetzt [70].

Die Problematik der Kalibration bei Feststoffanalytik läßt sich zum Teil durch Einsatz kommerziell erhältlicher Kalibrationsstandards lösen. Ein grundsätzlicher Ausweg ist die Eigenherstellung entsprechender Standards. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß viele Materialien wie Keramiken, bestimmte Metallegierungen oder biologisches Material im Labormaßstab nicht herstellbar sind. Demgegenüber sind Versuche zu beobachten, die

Kalibration mit wäßrigen Kalibrationsstandards durchzuführen und den LA-Argonstrom mit dem Aerosol in Mischkammern zu vereinigen, um den Mangel geeigneter Festkörper-Standards zu umgehen. Es stellt sich grundsätzlich die Frage, inwieweit hier die Probenmatrix auf das Meßergebnis Einfluß nimmt. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, einerseits trockene Aerosole (verdampftes Probengut), andererseits flüssige Standards mit Zerstäubersystemen gleichzeitig in einem Probenlauf in das Massenspektrometer einzuführen [37, 71, 72]. Frühe Versuche, Kalibrierungen über die von den Laserplasmen ausgehenden akustischen Wellen durchzuführen, haben sich in der Praxis nicht durchgesetzt [73].

### 2.2.3 Laserablation: Praktische Anwendungen

Beispielhaft werden an dieser Stelle Anwendungen der Laserablation der letzten Jahre aufgezählt. Gleichzeitig wird die verwendete spektroskopische Methode angegeben.

Tabelle 9: Laserablation-Anwendungen im Überblick

Material	Methode	Laser	Jahr	Quelle
Minerale	LA-ICP-MS	Rubin 694 nm	1985	<a href="#">16</a>
Metalle	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1987	<a href="#">58</a>
Glas, Keramik, Metalle	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1989	<a href="#">21</a>
Stahl	LA-ICP-OES	Nd:YAG 1064 nm	1989	<a href="#">22</a>
Stahl	LA-ICP-MS	XeCl 308 nm	1991	<a href="#">73</a>
Glasschmelzen	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1991	<a href="#">39</a>
Sedimente, Partikel, Blätter, Kiefernadeln	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1992	<a href="#">40</a>
Blätter- und Pflanzenmaterial	LA-ICP-MS	Rubin	1992	<a href="#">41</a>
Glas	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1992	<a href="#">27</a>
Böden	LA-ICP-MS	Rubin	1993	<a href="#">142</a>
Metalle, Quarz	LA-MIP-OES	Nd:YAG 1064 nm	1993	<a href="#">28</a>
Keramik, Quarz	LA-MIP-OES	Nd:YAG 355 nm	1993	<a href="#">26</a>
Gold, Silber	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1994	<a href="#">49</a>
Normalglas	LA-ICP-AES	ArF 193 nm	1994	<a href="#">29</a>

Tierisches Gewebe	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1994	<a href="#"><u>42</u></a>
Stahl	LA-ICP-MS	Nd:YAG 266 nm	1995	<a href="#"><u>116</u></a>
Walroß-Zähne	LA-ICP-MS	Nd:YAG 532/266 nm	1995	<a href="#"><u>43</u></a>
Glas	LA-ICP-AES	Nd:YAG 355/266 nm XeCl 308 nm	1996	<a href="#"><u>30</u></a>
Holz (Baumringe)	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	1996	<a href="#"><u>44</u></a>
Stahl	LA-ICP-MS	Nd:YAG 532 nm	1999	<a href="#"><u>71</u></a>
Borosilikatglas	LA-ICP-MS	Excimer laser 193 nm	1999	<a href="#"><u>32</u></a>
Ba-Al-Borosilikatglas	LA-ICP-MS	Nd:YAG 266 nm; Ti-Saphir-Laser 800 nm	1999	<a href="#"><u>33</u></a>
Ba-Al-Borosilikatglas	LA-ICP-MS	Nd:YAG 266 nm; Ti-Saphir-Laser 800 nm	1999	<a href="#"><u>34</u></a>
Glas	LA-ICP-MS	Nd:YAG 266 nm	1999	<a href="#"><u>35</u></a>
Vulkanische Gläser	LA-ICP-MS	Nd:YAG 266 nm	1999	<a href="#"><u>36</u></a>
Blätter	LA-ICP-MS	Nd:YAG 1064 nm	2000	<a href="#"><u>45</u></a>
Böden, Glas	LA-ICP-MS	Nd:YAG 266 nm	2000	<a href="#"><u>37</u></a>

## 2.2.4 Laser als Lichtquelle in der Spektrometrie

Seit mehr als einem Jahrzehnt wird versucht, Laserlicht als Anregungsmedium in der Spektrometrie einzuführen. Die bisher verwendeten Lichtquellen wie Quecksilberdampflampen, Kontinuumstrahler oder Hohlkathodenlampen bzw. EDL zeigen oftmals im Verlauf ihres Gebrauchs eine nachlassende Energieabgabe oder Streuung des Strahldurchmessers.

In der Spektrometrie werden hohe Anforderungen an Lichtquellen gestellt. Durchstimmbare Laser sind im Vergleich zu herkömmlichen Medien ideale Lichtquellen. Ihre Strahlung zeichnet sich durch hohe Monochromasie, große spektrale Energiedichte und ausgeprägte räumlich Anisotropie aus. Die Detektion der Analytatomte kann durch drei verschiedene Meßprinzipien erfolgen: Absorption, Fluoreszenz oder die Messung von Ionisationsprodukten (Ionen oder Elektronen), die durch einen Ionisationsprozeß nach selektiver Anregung geschaffen werden [[56](#), [60](#)].



Die Methoden der Laserelementspektroskopie lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

1. Laser-Atomabsorptions-Spektrometrie (LAAS)
2. Laserinduzierte Fluoreszenzspektroskopie (LIF)
3. Laserverstärkte Ionisationsspektroskopie (LEI)
4. Feldionisations-Laserspektroskopie (FILS)
5. Resonanz-Ionisations-Spektroskopie (RIS)

### **LAAS**

In Anlehnung an die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) werden Absorptionsmessungen mit durchstimmbaren Lasern als Laser-Atomabsorptions-Spektrometrie bezeichnet. Statt der Hohlkathodenlampe werden Farbstofflaser oder Halbleiter-Diodenlaser als monochromatische Lichtquelle mit hoher Leistung eingesetzt [74]. Der Aufbau entspricht einem AAS-Meßplatz. Der Einsatz eines Monochromators kann entfallen, da eine Nachzerlegung der Strahlung aufgrund der hohen Monochromasie selbst bei intensiver Hintergrundstrahlung durch den Atomisator (Flamme oder Graphitofen) nicht notwendig ist.

### **LIF**

In der Laserinduzierten Fluoreszenzspektroskopie wird zur Anregung der Elektronen ein Laserstrahl eingesetzt. Hierbei wird gegenüber gepulsten Lasern den Dauerstrichlasern der Vorzug gegeben, weil die Anregung erst dann beendet ist, wenn das Analytatom das Strahlungsfeld des Lasers verläßt. Dies ist von Vorteil bei zyklischen Anregungen, bei denen sich das Analytatom nach Anregung und spontaner Emission eines Photons erneut anregen läßt. Durch die nachfolgende Emission eines weiteren Photons kann die Nachweisgrenze erniedrigt werden. Bei gepulsten Lasern ist die Anregung auf die Länge des Laserpulses begrenzt. Frühe Untersuchungen zeigten die Leistungsfähigkeit des Verfahrens [75].

### **LEI**

In der laserverstärkten Ionisationsspektroskopie werden die Analytatomte in ein bis zwei resonanten Schritten in Zustände nahe der Ionisationsgrenze (Rydbergzustände) angeregt, die sich durch lange Lebensdauer für spontane Übergänge auszeichnen. Die Ionisationsprodukte (Elektronen oder Ionen) werden dann mit einer geeigneten Anordnung gemessen. Vor allem in der Kombination mit analytischen Flammen (Schlitzrohrbrenner) wird die LEI benutzt. Hier werden die Elektronen mit einer Anode

detektiert, weil sie gegenüber Ionen in der atmosphärischen Flamme eine höhere Beweglichkeit zeigen. Bei gepulster Anregung liefern die Elektronenströme einen klarer definierten Meßpuls.

### **FILS**

Bei der Feldionisations-Laserspektroskopie wird der Analyt in einer Vakuumkammer atomisiert. Durch eine spezielle Anordnung von Blenden wird ein Atomstrahl erzeugt. Dieser Atomstrahl kreuzt dann das Strahlungsfeld eines oder mehrerer gepulster Laser, die den Analyten in einem Einstufen- oder Mehrstufenprozeß in einen hohen Rydbergzustand anregen. Wird ein mit dem Laserpuls synchronisierter Spannungspuls genügender Größe an zwei den Atomstrahl einschließende Elektroden gelegt, so kann das Rydbergatom durch ein ausreichend großes elektrisches Feld ionisiert werden. Der elektrische Feldpuls dient neben der Ionisation gleichzeitig zum Absaugen der Ionen. Die Ionen treten durch ein Gitter oder durch eine Blende in der Elektrode und werden von einem Ionendetektor registriert.

### **RIS**

Laserfelder verschieden hoher Intensität werden in der Resonanz-Ionisations-Spektroskopie zur Anregung von Atomen eingesetzt. Die Anregung kann ein- bis mehrstufig erfolgen. So können bei Elementen mit kleiner Ionisationsenergie mit hoher Lasern hoher Intensität einstufig angeregt werden. Mehrstufige Anregung wird durch die Kombination eines kurzwelligen Laser mit einem wesentlich langwelligeren Laser erreicht. Das für die Photoionisation notwendige Photon wird vor allem vom langwelligen Laser geliefert, der mit hoher Intensität betrieben wird. Die RIS-Methode kann mit einem Massenspektrometer gekoppelt werden. Sie wird als Resonanzionisations-Massenspektrometrie (RIMS) bezeichnet. Neben den einfachen Quadrupol-Massenfiltern und den Sektorfeldgeräten finden insbesondere Flugzeitmassenspektrometer Verwendung, wenn die Photoionisation mit gepulsten Lasern vorgenommen wird.

## 2.3 Einsatz und Qualitätssicherung von Glas in der Pharmaproduktion

### 2.3.1 Gesetzliche Grundlagen

Nach § 1 des Arzneimittelgesetzes werden grundlegende Anforderungen an ein Arzneimittel gestellt [10]. Im einzelnen sind dies Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Die Qualität ist in § 4, Absatz 15 Arzneimittelgesetz definiert als die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird. Da der Arzneistoff in direktem Kontakt mit seiner Verpackung steht, ist der Einfluß des Verpackungsmaterials auf die Gesamtqualität offensichtlich.

In § 55, Absatz 8 Arzneimittelgesetz wird mit Hinweis auf das Arzneibuch grundsätzlich festgelegt, daß Arzneimittel nur dann in Verkehr gebracht werden dürfen, wenn ihre Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen müssen. Die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer legt in § 10 fest, daß Arzneimittel nur in Behältnissen in den Verkehr gebracht werden dürfen, die gewährleisten, daß die Qualität nicht mehr als unvermeidbar beeinträchtigt wird [76].

Neben diesen allgemeinen Anforderungen existieren eine Reihe von Regelwerken in der Europäischen Gemeinschaft, die sich mit "good manufacturing practice" (GMP = Gute Herstellungspraxis) beschäftigen. Hier werden u.a. Fragen der Qualitätskontrolle sowie Anforderungen an die Produktion von Arzneimitteln ausführlicher behandelt. Im einzelnen handelt es sich um folgende Regelwerke:

- **EG-Leitfaden** einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel [11]
- **EG-Richtlinie 91/356/EWG** [77] zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel
- **EG-Richtlinie 91/412/EWG** [78] zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Veterinärarzneimittel.

In den Regelwerken werden Grundkonzepte zur Qualitätskontrolle beschrieben, die Teil der Guten Herstellungspraxis sind. Letztlich dienen diese Maßnahmen dazu, ein Qualitätsniveau der Produkte zu erzielen, das den Spezifikationen des Herstellers entspricht. Der Nachweis der Qualität wird über eine präzise und lückenlose Dokumentation geführt.

Gesetzliche Grundlage für Verordnungen zum Verbraucherschutz in den USA ist der 1938 in Kraft gesetzte "Federal Food, Drug and Cosmetic Act", als Oberbehörde wird die FDA (Food and Drug Administration) eingesetzt. In diesem Rahmen wurden die "GMP-Regulations" für die ordnungsgemäße Herstellung von Arzneimitteln formuliert. Diese Regelungen werden im Bundesgesetzblatt der USA, dem sogenannten "Code of Federal Regulations" veröffentlicht und haben Gesetzeskraft. Die darin enthaltenen GMP-Anforderungen sind kurz und knapp geschrieben. Entscheidend für das heutige Verständnis ist nach wie vor die GMP-Präambel, in der Fragen und Stellungnahmen zusammengefaßt sind, die als Reaktion auf die im Jahr 1976 vorgeschlagene Überarbeitung der Arzneimittel-GMPs an die FDA übermittelt werden. Daneben gelten für die USA eine Zahl von FDA-Regelungen, die sich inhaltlich an die Forderungen der europäischen Regelungen anlehnen. Offiziell äußert sich die FDA durch die Veröffentlichung von Richtlinien, "Guides" sowie "Compliance Policy" [79]. Da die USA hinsichtlich des EG-GMP-Leitfadens bis heute lediglich den Status eines Beobachters einnehmen und die übrigen europäischen Regelungen nicht anerkennen, müssen in der Pharmaproduktion die nationalen Regelwerke der USA umgesetzt werden, um Arzneimittel auf dem amerikanischen Markt vertreiben zu dürfen [80].

Fortschritte gibt es bei der gegenseitigen Anerkennung von Prüfungen und Validierung. Der ICH-Prozeß (International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) wurde etwa 1990 initiiert, um die Anforderungen für die Zulassung von Arzneimitteln in den Wirtschaftsräumen Europa, USA und Japan anzugleichen. Es sollte ein Forum für einen konstruktiven Dialog zwischen Zulassungsbehörden und Industrie geschaffen werden, in dem Modifikationen von Anforderungen effizientere Prozesse ohne Beeinträchtigung der Arzneimittelsicherheit ermöglichen. Ziel war die Vermeidung von Doppelarbeit, Ineffizienz und Verzögerung. Für die Gebiete Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität wurden Arbeitsgruppen gebildet, die jeweils Harmonisierungsschwerpunkte festlegten. Die Schwerpunkt im Bereich Qualität waren Stabilität, Validierung, Nebenprodukte, Arzneibücher und biotechnologische Produkte. Seitdem haben die ICH-Konferenzen in Brüssel (1991 u. 1995), Washington (1993) und Yokohama (1995) deutliche Fortschritte gebracht [81]. Die Ergebnisse der Harmonisierungs-Konferenzen wurden in Guidelines der ICH veröffentlicht. Die Guidelines ICH Q2A [82] und ICH Q2B [83] setzen sich mit analytischer Validierung auseinander. Dies sind erste Schritte zur Vereinheitlichung von Prüfverfahren, die letztlich zur gegenseitigen Anerkennung von Arzneimittelzulassungen führen sollen.

### 2.3.2 Qualitätskontrolle von Verpackungsmaterial

Die Bedeutung des Verpackungsmaterials für die Qualität eines Arzneimittels wird durch grundlegende Forderungen an die Qualitätskontrolle unterstrichen. So wird nach dem EG-GMP-Leitfaden in Punkt I. die Probenahme, Kontrolle und Prüfung von Verpackungsmaterial in einem Atemzug mit der Prüfung von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten oder Bulkware genannt [11]. Es wird darin gefordert, daß geeignete Einrichtungen, geschultes Personal und genehmigte Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme, Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial [...] zur Verfügung stehen, soweit eine gute Herstellpraxis dies erfordert. Weiterhin wird in Punkt V. des Leitfadens gefordert: Das Fertigprodukt [...] weist die erforderliche Reinheit auf, befindet sich im richtigen Behältnis und ist ordnungsgemäß gekennzeichnet [11]. Damit wird deutlich, daß bei der Produktion von Arzneimitteln nicht nur eine bestimmte Qualität des Verpackungsmaterials gefordert, sondern auch das richtige Behältnis für den jeweiligen Wirkstoff gewählt wird.

Qualitätssicherungs-Systeme stellen grundsätzlich eine Organisationsstruktur zur Verfügung, die durch Kontrolle vor, während und nach der Produktion die Einhaltung von Spezifikationen der eingesetzten Materialien, Stoffe und Verfahren gewährleistet. Spezifikationen sind allgemein entweder gesetzlich geregelt oder werden zusätzlich durch den Hersteller festgelegt.

Die Spezifikationen für primäres Verpackungsmaterial sollen nach EG-GMP-Leitfaden, Punkt 4.11. beinhalten [11]:

- Beschreibung des Materials mit festgesetzter Bezeichnung, Bezugnahme auf Arzneibuchmonographie sowie die Angabe des zugelassenen Lieferanten bzw. Originalhersteller des Produkts
- Vorschriften über die Probenahme und Prüfung oder eine Verweisung auf entsprechende Verfahrensbeschreibungen (weiter ausgeführt in Punkt 8., ergänzende Leitlinien zum EG-GMP-Leitfaden)
- qualitative und quantitative Anforderungen mit den zulässigen Grenzen
- Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen
- maximale Lagerungsdauer bis zu einer Nachkontrolle (falls erforderlich)

### 2.3.3 Qualitätskontrolle des Primärpackmittels Glas

Die Spezifikation von Glas als Primärpackmittel ist in den Arzneibüchern [12, 13, 14] beschrieben. Sie beschränkt sich auf die Glasart und die hydrolytische Beständigkeit. Demzufolge muß das Primärpackmittel Glas in seiner Zusammensetzung hinsichtlich der

Haupt- und Nebenbestandteile bekannt sein. Das Glas muß weiterhin einer definierten Glasart zugeordnet werden können. Die Verwendung der jeweiligen Glasart wird durch die Bestimmungen des Arzneibuchs geregelt (siehe auch Kapitel 2.1.4). Bei der Abfüllung von Arzneistoffen oder Zubereitungen in Glasbehältnisse sind vor allem folgende Forderungen zu erfüllen:

1. Gesicherte Qualität des Glases hinsichtlich seiner Zusammensetzung
2. Zweifelsfreie Zugehörigkeit zu einer Glasart
3. Einhaltung der Prüfparameter (z.B. hydrolytische Resistenz) der jeweiligen Glasart
4. Bestimmungsgemäßer Einsatz der vorgeschriebenen Glasart

Die praktische Umsetzung der o.a. Forderungen im Rahmen der Qualitätssicherung umfaßt folgende Punkte:

#### ad 1: Qualität des Glases, Zusammensetzung

Auditierung des Lieferanten bzw. des Originalherstellers. Dadurch Überprüfung des Herstellprozesses, Einsatz von Qualitätssicherungsmaßnahmen im Produktionsprozeß und Kontrolle der durchgeführten Prüfungen. Dokumentation durch Auditierungsberichte, Qualitätsnachweis des gelieferten Produktes durch Zertifikate des Herstellers.

#### ad 2.: Zuordnung der Glasart

*Bisher:* Prüfung der Alkaliabgabe entsprechend DAB/EuAB/USP-Prüfungen

*Möglich:* Feststellung der Zusammensetzung durch LA-ICP-MS und Zuordnung

#### ad 3.: Einhaltung von Produktspezifikationen

*Bisher:* Prüfung der Säure-, Laugen- und Wasserbeständigkeit nach DAB oder DIN-ISO

*Möglich:* Rückschlüsse aus der Prüfung der chemischen Zusammensetzung mit LA-ICP-MS

#### ad 4.: Einsatz der richtigen Glasart

Umsetzung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der Verwendung von Glas in der Pharmaproduktion.

Die LA-ICP-MS könnte damit einerseits vom Glasproduzenten zur Qualitätskontrolle seiner Produkte eingesetzt werden. Andererseits ist auch auf Seiten der pharmazeutischen Produktion die LA-ICP-MS in der Eingangskontrolle zur Prüfung und Unterscheidung von Gläsern denkbar.

### **2.3.4 Zusammenfassung: Qualitätssicherung von Glas**

Der Einsatz von Glas als Primärpackmittel bei der Produktion von Arzneimitteln unterliegt einer Zahl von gesetzlichen Anforderungen. Die Umsetzung der erforderlichen Maßnahmen wird durch den Einsatz von Qualitätssicherungs-Systemen erreicht. Der Schwerpunkt der Prüfungen liegt auf der Einhaltung von Produktspezifikationen der Gläser, die sich grundsätzlich aus den Anforderungen der Arzneibücher sowie aus den Standards des Herstellers herleiten. Die Prüfung von pharmazeutisch verwendeten Gläsern kann durch die LA-ICP-MS sowohl auf Seiten des Glasherstellers, als auch auf Seiten des pharmazeutischen Unternehmers ergänzt bzw. verbessert werden.

## **3 Ergebnisse u. Diskussion**

### **3.1 Methodenentwicklung**

#### **3.1.1 Einführung**

Bei der Entwicklung einer Methode für die LA-ICP-MS kann eine Vielzahl von gerätetechnischen Einstellungen variiert werden. Die Leistungsfähigkeit der Laserablation hinsichtlich des Materialabtrags von Feststoffen wird im wesentlichen durch die Wellenlänge des verwendeten Lasers, die Frequenz der Laserpulse, die Laserleistung sowie den Betriebsmodus (Q-switched oder free-running) charakterisiert. Weiterhin spielen die Anzahl der Schüsse je Krater und die Datenaufnahme des Massenspektrometers (transient oder kontinuierlich) eine Rolle. Die Optimierung einer analytischen Laserablation-Methode erfolgt letztlich durch die Variation der Laserparameter Wellenlänge, Pulsenergie und Pulslänge [57]. Bei den durchgeführten Untersuchungen wurden zwei Wellenlängen gewählt, die sowohl die energiereiche, "heiße" Ablation ( $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ) wie auch die energiereiche, "kalte" Ablation ( $\lambda = 266 \text{ nm}$ ) repräsentieren. Die Pulslänge von  $t = 10 \text{ ns}$  wurde über alle Meßzyklen hinweg unverändert beibehalten. Zur Optimierung der Methode wurde lediglich die Pulsenergie variiert mit dem Ziel, stabile Signalverläufe zu erhalten.

#### **3.1.2 Validierungsumfang**

Allgemein kann Validierung als dokumentierter Nachweis der Eignung für eine bestimmte Aufgabenstellung angesehen werden [84]. Eine Reihe von Publikationen hat sich mit Begrifflichkeiten und praktischen Konzepten der Validierung beschäftigt. Die Konzepte befassen sich mit den verschiedensten analytischen Fragestellungen bis hin zur

Validierung computergestützter Systeme [85, 86, 87, 88, 89, 90, 91]. Im folgenden wird Validierung ausschließlich für das vorgestellte analytische Prüfverfahren diskutiert. Hierbei ergibt sich die Eignung des geprüften Verfahrens für die Aufgabenstellung aus dem Ziel der Prüfungen, Glassorten voneinander zu unterscheiden und deren Qualität zu beurteilen. Bei der Bewertung des Verfahrens hilft der Vergleich der Ergebnisse mit denen eines etablierten Verfahrens und den zertifizierten Referenzwerten.

Wird Validierung auf ein Analyseninstrument, z.B. ein Massenspektrometer, bezogen, sollte besser der Begriff der Qualifizierung verwendet werden. Qualifizierte Geräte sind essentielle Voraussetzungen für die Durchführung einer Validierung. Eine gute Methode kann nur mit einem "guten" Gerät "gute" Ergebnisse liefern. Die Meßpräzision muß bekannt sein. Die Überprüfung des Meßgeräts gehört somit zur Methodenvvalidierung [92].

Validierung analytischer Prüfverfahren sollte als Teil eines umfassenden Konzepts zur Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln betrachtet werden. Über die formalen Anforderungen der Zulassung hinaus ist die Qualität und Zuverlässigkeit eines Prüfverfahrens für Arzneistoff, Hilfsstoff oder Packmittel gleichermaßen von entscheidender Bedeutung bei der Freigabe von Arzneimitteln.

Die ICH-Guidelines [82] definieren die Anforderungen an die Validierung analytischer Prüfverfahren als Teil der Zulassungsunterlagen. Im Einzelfall obliegt es der Verantwortung des Analytikers, für das konkrete Prüfverfahren ein sinnvolles Validierungsdesign und insbesondere Bewertungskriterien der zu bestimmenden Validierungsparameter festzulegen.

Im Fall der Prüfung von Packmaterial wurde das gesamte Prüfverfahren inklusive Probenvorbereitung betrachtet. Im einzelnen wurden folgende Validierungselemente geprüft:

- Richtigkeit
- Präzision mit Wiederholpräzision
- Linearität
- Selektivität
- Robustheit
- Nachweisgrenze
- Bestimmungsgrenze



### **3.1.3 Laserbetriebsart: Q-switched**

Im Q-switched-Betrieb entwickelt der Laser eine extrem hohe Leistung bei nur sehr kurzer Pulsdauer. Infolge der enorm hohen Energiedichte dieser Laserpulse wird das Argongas direkt über der Probe ionisiert. Es bildet sich ein kleines Plasma direkt auf der Probenoberfläche. Sobald sich dieses Miniplasma entwickelt hat, schirmt es die Probenoberfläche gegen den direkten Laserbeschuß ab. Somit wird verhältnismäßig wenig Probenmaterial verdampft. Proben, die mit dieser Betriebsart analysiert werden, weisen in der Regel sehr flache, aber ausgedehnte und gleichmäßig runde Krater auf [93].

### **3.1.4 Laserbetriebsart: Free-running**

Alternativ kann der Laser freilaufend (free-running) betrieben werden. Die Pulse sind weniger energiereich als Q-switched-Pulse und können daher kein Plasma an der Probenoberfläche induzieren. Die Probenoberfläche wird während der gesamten Beschußdauer direkt dem Laserstrahl ausgesetzt. Hierdurch wird die Probe lokal und auch in tiefere Schichten hinein wesentlich stärker erhitzt. Es resultieren tiefe Krater mit geringem Durchmesser, wobei wesentlich mehr Probenmaterial als im Q-switched-Betrieb verdampft wird. Glasproben sind bei Temperaturen von  $T > 1100\text{ °C}$  Schmelz- und Erweichungsvorgängen unterworfen [46], die zu einer Veränderung der Probenmatrix und deren Zusammensetzung führen können. Deshalb wurde im Hinblick auf die Präzision der Messungen der Q-switched-Betrieb gewählt.

### **3.1.5 Gerätequalifizierung**

Unter Qualifizierung wird der Nachweis verstanden, daß Anlagen, Geräte oder Ausrüstungen für eine bestimmte Aufgabe geeignet sind [11, 94].

Die Qualifizierung läßt sich in 4 Phasen unterteilt:

1. Designqualifizierung (design qualification, DQ)
2. Installationsqualifizierung (installation qualification, IQ)
3. Funktionsqualifizierung (operation qualification, OQ)
4. Verfahrensqualifizierung (performance qualification, PQ)

Während sich die ersten drei Phasen auf die Planung, Lieferung und Erstinbetriebnahme von Anlagen oder Geräten beziehen, erfolgt die Verfahrensqualifizierung vor bzw. bei jedem Analysenablauf. Die Qualifizierung in dieser Phase stellt sicher, daß das Analysensystem weiterhin die gewünschten Anforderungen erfüllt. Von der Qualifizierung abzugrenzen sind Kalibrierung und Validierung. Die Kalibrierung stellt einen Vergleich der Meßdaten mit Standards dar, die Validierung ist der Nachweis, daß u.a. Verfahren,

Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen [95]. Im Rahmen dieser Arbeit war demzufolge vor jedem Meßzyklus eine Verfahrensqualifizierung erforderlich.

### 3.1.6 Gerätequalifizierung des ICP-MS

Das Massenspektrometer wird mit gerätetypischen Parametern betrieben, die größtenteils vom Hersteller empfohlen werden oder als Erfahrungswerte aus praktischer Arbeit vorliegen, wie z.B. Gasfluß des Argons, RF-Power der Fackel, Detektor-Empfindlichkeit, Quadrupol-Einstellungen und einer Zahl weiterer Betriebsbedingungen. Unter anderem werden zur Sicherstellung der erforderlichen Geräteleistung der Untergrund bei  $m/z = 220$ , die Empfindlichkeit für  $^{103}\text{Rh}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{208}\text{Pb}$  sowie das Verhältnis  $\text{CeO}^+/\text{Ce}^+ (\leq 0,03)$  und  $\text{Ba}^{++}/\text{Ba}^+$  geprüft ( $\leq 0,03$ ). Bei Bedarf wird eine Massenkalkulation durchgeführt bzw. die Massenauflösung geprüft. Über Software werden die Ionenoptik, der Zerstäubergasfluß und der Detektor mit Analog- und Pulse-Counting-Teil optimiert. Diese im wesentlichen konstanten Bedingungen wurden vor jedem Meßzyklus überprüft und gegebenenfalls korrigiert (siehe auch: Kapitel 4, Meßgeräte, technische Daten).

### 3.1.7 Wahl der Laserparameter

Die bisher zur Laserablation von Glas angewandten Verfahren setzten vor allem Nd:YAG-Laser mit Wellenlängen von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  und  $\lambda = 266 \text{ nm}$  ein. Der Laser wurde bei der Basiswellenlänge von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  überwiegend im Q-switched-Modus mit einer Wiederholrate zwischen  $F = 6 - 15 \text{ Hz}$  betrieben. Die Pulsdauer lag zwischen  $P = 5 - 10 \text{ ns}$ . Die resultierenden Krater hatten einen Durchmesser von  $40 \mu\text{m}$  bis  $1 \text{ mm}$ , die Anzahl der Laserschüsse je Krater variierte von  $40 - 800$  [18, 27, 39, 96, 97, 98]. Weitaus seltener kamen Excimer-Laser zum Einsatz. Hier dominierten ArF-Laser mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 193 \text{ nm}$  und KrF-Laser ( $\lambda = 248 \text{ nm}$ ). Die Pulsdauer betrug  $P = 10 - 30 \text{ ns}$ , die Wiederholrate  $F = 2 - 10 \text{ Hz}$  [29, 99, 100].

Erst in den letzten Jahren wurde Glasmaterial zunehmend durch Nd:YAG-Laser mit der 4. Harmonischen ( $\lambda = 266 \text{ nm}$ ) ablatiert. Daneben kamen Excimer-Laser ( $\lambda = 193 \text{ nm}$ ) und Femtosekunden-Laser (Ti:Saphir-Laser,  $\lambda = 800 \text{ nm}$ ,  $P = 130 \text{ fs}$  und Laser  $\lambda = 620 \text{ nm}$ ,  $P = 300 \text{ fs}$ ) und zum Einsatz. Gegenüber dem analytischen Ansatz, die jeweilige Glaszusammensetzung zu bestimmen, wurde verstärkt das Verhalten von Glas als Werkstoff bei der Materialbearbeitung untersucht [32, 33, 34, 37, 101, 102]. Darüber hinaus wurden Laser zur Herstellung von Nanometer-Glaspartikeln benutzt [103].

Die für die Arbeit entscheidenden variablen Parameter waren die Laserenergie, die Anzahl der Laserschüsse je Krater bzw. Meßzyklus und die Wellenlänge des Lasers.

Verschiedene Meßbedingungen wurden an verschiedenen Glassorten erprobt und zu einer Methode zusammengefaßt. Unter den gewählten Bedingungen der LA-ICP-MS wurden die Kalibrationen mit zertifizierten Glasstandards erstellt, die chemische Probenzusammensetzung bestimmt und die Ergebnisse beurteilt.

### **3.1.8 Vorbereitung von Laserablation-Messungen**

Vor der Durchführung einer Serie von Ablations-Messungen wurde das Glasmaterial bei offener Probenkammer (Atmosphärendruck) mit einigen Laserpulsen beschossen, um eine optimale Fokussierung zu ermitteln. Wie später gezeigt wird, läßt sich der Signalverlauf erheblich durch die gewählte Fokussierung beeinflussen. Auf dem Probentisch fixierte Glasproben ließen sich in  $\mu\text{m}$ -Schritten in x-, y- oder z-Richtung bewegen (ALAS-Software-Steuerung) und exakt positionieren [104]. Bei diesen Vorarbeiten wurde festgestellt, daß Ablation einer Glasoberfläche in einem engen Fokussierungsbereich stattfindet (siehe Kapitel 3.2.5.5). In der Regel wurde der Fokus auf ca. 1,5 mm über der Probenoberfläche eingestellt. Diese "Justierung" mußte grundsätzlich nach jedem Austausch des Probenmaterials wiederholt werden. Der unterschiedliche Materialdurchmesser der Proben verhinderte kontinuierliches Arbeiten ohne Nach-Fokussierung. Die Spanne des geprüften Glasmaterials reichte von dünnen 5-ml-Ampullen mit einer Wandstärke von max. 1,0 mm bis hin zu würfelförmig geschnittenen Referenzstandards mit einer Kantenlänge von 10,0 mm (Bleiglas, BCR).

### **3.1.9 Wahl der Aufschlußbedingungen**

Die Meßbedingungen der Druck- und Säureaufschlüsse richteten sich nach Erfahrungswerten der Literatur [18, 105]. Der Verlust von Silizium als flüchtiges  $\text{SiF}_4$  durch Flußsäurebehandlung wurde dabei in Kauf genommen [6]. Eine alternative Aufschlußvariante bei Erhalt von Silizium bietet der Soda-Pottasche-Aufschluß [105, 106]. Dieses Verfahren wurde nicht angewendet, weil hierbei in nicht geschlossenen Systemen gearbeitet wird. Die Bedenken möglicher Kontaminationen durch Luft, Geräte, etc., die das Ergebnis der Prüfungen beeinflussen könnten, wogen schwerer als der Verzicht auf quantitative Silizium-Werte.

Für den Aufschluß von Gläsern, die Anteile von BaO oder PbO enthalten, wird der Zusatz von Perchlorsäure ( $\text{HClO}_4$ ) empfohlen [105]. Aus arbeitstechnischen Gründen im Umgang mit Gefahrstoffen (besondere Anforderungen u.a. an Laborabzüge) wurde auf die Verwendung von Perchlorsäure verzichtet.

## 3.2 Untersuchung von Gläsern mit LA-ICP-MS

### 3.2.1 Einführung

Laserablation zur Untersuchung von Glas wird seit Anfang der 90er Jahre mit verschiedenen Kopplungen eingesetzt [20]. Problematisch sind dabei vor allem die Ablation transparenten Materials mit Laserplasmen und die Kalibrierung der Verfahren. Die am häufigsten zur Prüfung eingesetzte Glasart ist Kalk-Natron-Glas, das z.B. als NIST-Standardglas 610 - 618 zur Kalibration benutzt werden kann. Dieses läßt sich sowohl bei mit langwelligen Laserpulsen von  $\lambda = 1064$  nm als auch mit kürzeren Wellenlängen ( $\lambda < 300$  nm) gut ablatieren [18, 36, 96, 98, 107, 108]. Zur Laserablation kamen in den letzten Jahren verstärkt Nanosekunden-Laser zum Einsatz. Die jüngsten Publikationen zeigen, daß Femtosekunden-Laser mit kurzen Wellenlängen ebenfalls zur Ablation von Glas eingesetzt werden können. So wurden z.B. verschiedene Borosilikatgläser mit derartigen Meßsystemen untersucht [34].

Die Zielsetzung der Arbeit war die Entwicklung eines Laserablation-Verfahrens, das nach externer Kalibration mit Glasstandards in kurzer Zeit möglichst präzise und richtige quantitative Ergebnisse der chemischen Zusammensetzung von Gläsern liefert. Mit dem Verfahren sollten verschiedene Glasarten vom Bleiglas mit einem Siliziumdioxidgehalt von ca. 56 % bis hin zum Borosilikatglas mit ca. 80 % Gehalt an Siliziumdioxid ablatiert und untersucht werden können. Neben Mengenelementen wie Silizium, Natrium oder Bor (abhängig von der Glaszusammensetzung) sollten auch Minorelemente wie Titan, Eisen oder Antimon bestimmt werden.

Dabei mußte berücksichtigt werden, daß die Leistungsfähigkeit eines Quadrupol-Massenspektrometers vornehmlich bei großen Massen ( $m/z > 80$ ) liegt, wohingegen die niederen Massen oftmals durch spektrale oder isobare Interferenzen gestört werden [109]. Gerade im Massenbereich  $m/z < 80$  mußten die für die Glaszusammensetzung wichtigsten Isotope bestimmt werden. Zudem zeigten die Proben konkave Oberflächen, so daß zusätzlich höhere Anforderungen an die Positionierung der Proben bzw. der Probenteilstücke gestellt wurden, als es bei planen Proben erforderlich ist. Grundsätzlich war bei den Messungen zu beachten, daß nicht nur Wellenlänge, Frequenz und Energie des Lasers, sondern auch die Beschaffenheit und Position der Probe im Lasersampler den Ablationsvorgang signifikant beeinflussen können.

### 3.2.2 Datengewinnung

#### 3.2.2.1 Aufnahme von Massenspektren (statische Signale)

Bei massenspektrometrischen Untersuchungen werden die am Detektor ankommenden Ionen gemessen und als Signalintensität für jede Masse aufgezeichnet. Durch eine Veränderung der angelegten Ladungsverhältnisse am Quadrupol erfolgt eine selektive Trennung der einzelnen Ionen entsprechend ihrem Verhältnis Masse zu Ladung ( $m/z$ ). Die geforderte Selektivität einer Methode ist damit grundsätzlich gegeben [110]. Durch den Massenfilter werden nicht diskrete Ionenmassen ausgefiltert, vielmehr kann ein bestimmter Massenbereich den Detektor erreichen. Dieser Massenbereich verteilt sich beiderseitig über das gewünschte  $m/z$ -Verhältnis [109].

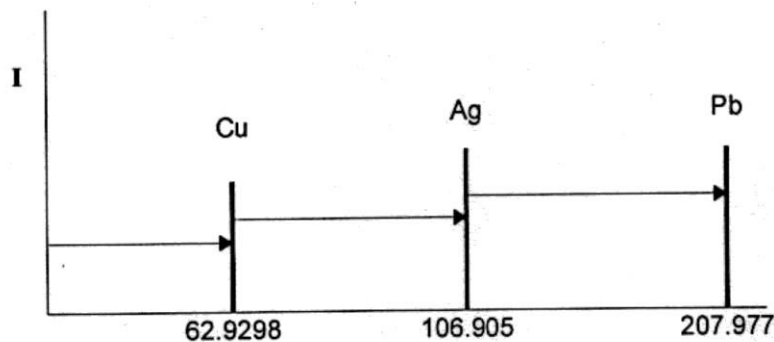


Abbildung 1: Datenaufnahme mit peak hopping, ein Meßzyklus (sweep)

Die Breite dieses Bereichs wird durch die Einstellung der Auflösung festgelegt. Alle Messungen wurden mit einer Massenauflösung von 0.7 atomaren Masseneinheiten (amu) durchgeführt. Niedrigere Auflösungen mit dem Ziel, Interferenzen zu minimieren, wurden im Hinblick auf die dadurch reduzierte Ionentransmission nicht angestrebt. Das aus den Messungen resultierende Massenspektrum stellt im wesentlichen eine Verteilung von Ionenintensitäten dar. Zur Datenaufnahme wurde das 'peak hopping' eingesetzt. Peak hopping ist die am häufigsten eingesetzte Methode zur Datenaufnahme von massenspektrometrischen Daten. Dabei mißt das Gerät nur mit einem Punkt pro Masse am Peak-Maximum eines für ein Element gewählten Massenbereichs. Für ein bestimmtes Zeitintervall werden die Einstellungen am Quadrupol konstant gehalten (dwell time). Nach Aufnahme der Signalintensität einer Masse springt der Detektor zum nächsten Massenbereich, bis die Elementliste in einem Meßzyklus abgearbeitet wurde (sweep). Jede individuelle Messung erzeugt demnach einen Meßwert, der pro Wiederholmessung

(replicate) als 'reading' ausgelesen wird. Durch eine Vielzahl von 'sweeps' kann die Präzision verbessert werden. Der endgültige Meßwert jedes analysierten Isotops resultiert aus der Berechnung des Mittelwerts der einzelnen 'sweeps'. Zur Datenaufnahme wurden 1 sweep, 1 replicate und 30 readings gewählt (siehe auch: Methode 1, Kapitel 4.5.1). Um die Meßzeit beizubehalten bei gleichzeitiger Aufnahme weiterer Massenspektren, wurde für die Bestimmung des Isotopenverhältnisses die Zahl der readings auf  $n=20$  gesenkt (siehe auch: Methode 2, Kapitel 4.5.1). Hier wurden statt der normal 13 Isotope 25 Isotope bestimmt.

Nachfolgend wird ein einfaches, statisches Signal schematisch dargestellt:

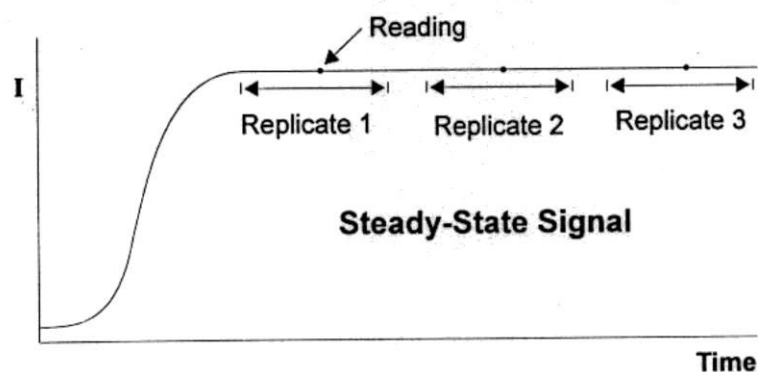


Abbildung 2: Statisches MS-Signal, 3 replicates, 3 readings, 1 sweep

### 3.2.2.2 Erfassung transienter Signale

Bei der Aufnahme transienter Signale nimmt die Signalintensität kontinuierlich bis zu einem Maximum zu und fällt danach wieder ab. Es entsteht somit ein sich mit der Zeit verändernder Intensitätsverlauf. Die genaue Erfassung des Signalverlaufs erfordert eine ausreichende Zahl von Meßpunkten (readings). Dwell time, sweeps und Anzahl der readings mußten so abgestimmt werden, daß die Datenaufnahme in der zur Verfügung stehenden Zeit abgeschlossen werden konnte [109].

Die erzeugten Rohdaten können mit Hilfe von drei verschiedenen Methoden ausgewertet werden:

- mittlere Intensität aller gemessenen Massenspektren (average)
- Summe der gemessenen Intensitäten in 'counts' (sum)
- Massenspektren mit der höchsten gemessenen Intensität (max)

Die folgende Abbildung zeigt die Unterschiede der verschiedenen Auswertemethoden transienter Signale:

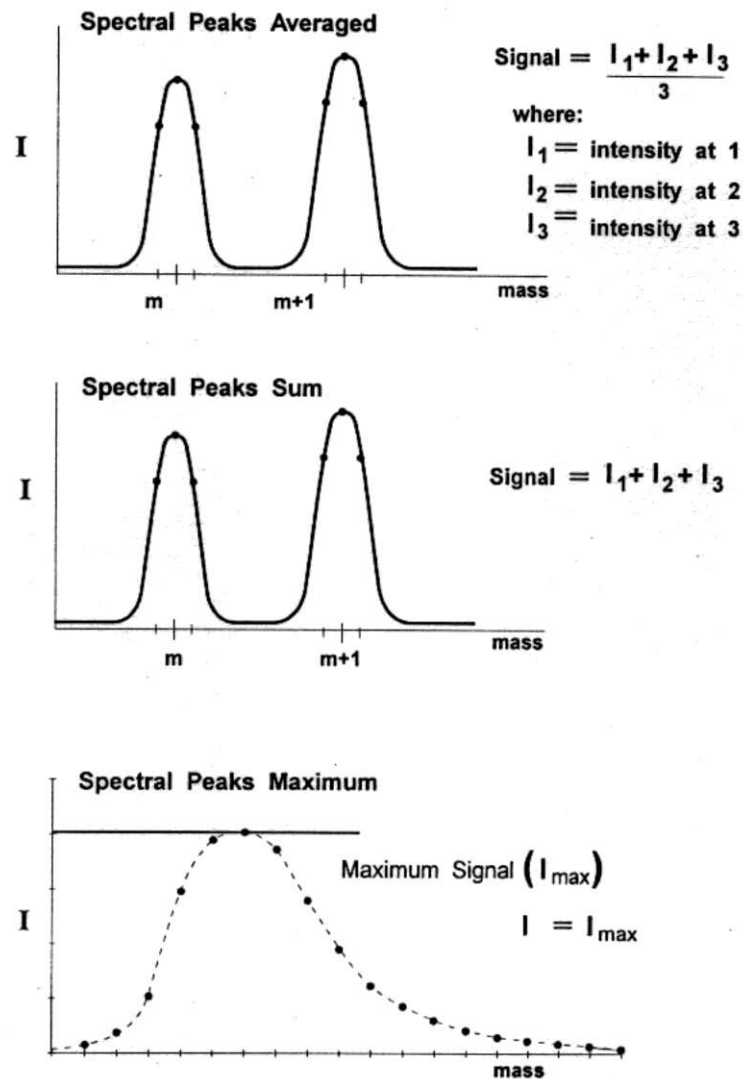


Abbildung 3: Auswertung transienter Signale; average-, sum- und max-Option

Zur Datenaufnahme transienter Signale nach 2 bzw. 4 Laserschüssen wurden die Einstellungen 1 sweep, 80 readings, 1 replicate gewählt.

Zur Auswertung der Signale wurden die Funktionen 'sum' und 'max' angewandt. Die Option 'sum' ist besonders dann empfehlenswert, wenn eine geringe Zahl von readings gewählt wurde, 'max' erkennt hingegen bei idealem Signalverlauf die maximale Intensität eines transienten Signals und verwendet diese zur Auswertung [109].

### 3.2.2.3 Rohdatenaufnahme

Die als Rohdaten bezeichneten Werte sind die vom massenspektrometrischen Detektor erfaßten Intensitäten mit der Einheit "counts per second" (cps, Teilchen pro Sekunde). Dabei erzeugt jedes einzelne auf dem Detektor auftreffende Teilchen ein Signal, das je Zeiteinheit gemessen wird. Die jeweiligen Intensitäten einer Messung stellen damit Summensignale dar und werden als ASCII-File gespeichert. Sie können über die Gerätesoftware in z.B. Tabellenkalkulationsprogramme exportiert werden. Die ASCII-Files wurden in MS-Excel importiert und als Excel-Format gespeichert. Die so erhaltenen Datenreihen konnten anschließend mit statistischen Tests ausgewertet werden. Die folgende Tabelle zeigt beispielhaft einen Ausschnitt der Rohdaten-Files einer Meßreihe eines Natron-Kalk-Glases (TSG) bei einer Laserwellenlänge von  $\lambda=1064$  nm.

Tabelle 10: Rohdaten, reading 1 von 30 für TSG vom 27.09.99 mit 1064 nm

Detector Mode	Mass	Dual Counts
Pulse Only	7,016	3
Pulse Only	11,009	1
Analog Only	22,99	40662
Dual	23,985	6954
Dual	26,983	2237
Dual	28,977	1931
Dual	29,973	4310
Dual	38,964	3190
Pulse Only	41,958	325
Pulse Only	54,936	17
Pulse Only	56,936	15
Pulse Only	65,925	10
Pulse Only	84,911	35
Pulse Only	85,910	9
Analog Only	120,906	1487
Pulse Only	136,904	10
Dual	205,975	656

Die Meßdatenaufnahme der erstellten Methode dauerte ca. 30 Sekunden. Neben der gezeigten Datenauslese (geordnet nach readings) war es zudem möglich, die Daten zeitaufgelöst und summiert auszulesen. Die folgende Tabelle zeigt beispielhaft die Intensitäten für  $^7\text{Li}$ ,  $^{11}\text{B}$  und  $^{23}\text{Na}$  derselben Meßreihe (s.o.).



Tabelle 11: Rohdaten replicate 1 (30 readings) für TSG vom 27.09.99 mit 1064 nm

<b>time step [sec]</b>	<b><sup>7</sup> Li [counts]</b>	<b><sup>11</sup> B [counts]</b>	<b><sup>23</sup> Na [counts]</b>
0,000	1060	60	9265748
0,901	640	20	11578833
1,802	700	80	12723606
2,703	700	0	14652318
3,604	1360	40	15112671
4,505	1000	40	17498757
5,406	760	20	17356330
6,307	1080	420	18450748
7,208	1280	40	19640215
8,109	920	100	22084106
9,010	1080	80	23862049
9,911	1100	40	27479317
10,812	1520	40	27879779
11,713	1240	20	29405348
12,614	1080	60	30358829
13,515	1080	120	30454177
14,416	1480	80	31636493
15,317	1460	0	33562525
16,218	1360	80	36136923
17,119	1780	100	36041575
18,020	1840	60	36499246
18,921	1700	180	37719701
19,822	1880	120	38711321
20,723	1720	60	40542004
21,624	1840	160	38978296
22,525	1460	60	40294099
23,426	2160	60	39474106
24,327	1580	60	38844808
25,228	2000	120	40141542
26,129	1840	120	38787600

Anhand beider Datensätze der bezeichneten Meßreihe wurde exemplarisch geprüft, ob die Software die Daten fehlerfrei summiert, überträgt und exportiert. Am gezeigten Beispiel konnten keine fehlerbehafteten Operationen beobachtet werden. Aufgrund dieser Prüfung wurde angenommen, daß die erhaltenen Meßdaten grundsätzlich fehlerfrei verarbeitet werden.

### 3.2.3 Interferenzen bei Messungen mit LA-ICP-MS

#### 3.2.3.1 Einführung

Als Interferenz bezeichnet man allgemein alle Einflüsse, die bei gleicher Konzentration die Signalintensität eines Elements in einer Probenmatrix relativ zur Intensität einer Bezugslösung verändern. Auch die ICP-MS ist von Interferenzen betroffen.

Im einzelnen können Störungen auftreten, die dem Probenzuführungssystem (Zerstäuber) bzw. Interface zugeordnet werden. Sie werden als **Matrix-Interferenzen** bezeichnet.

Zusätzlich können Störungen auftreten, die durch die Anwesenheit anderer Elemente hervorgerufen werden, die ein Isotop mit der gleichen Masse wie der zu bestimmende Analyt besitzen. Diese spektrale Interferenz wird als **isobare Störung** bezeichnet. Ein Beispiel hierfür sind die Isobare  $^{114}\text{Sn}$  und  $^{114}\text{Cd}$ . Unter einer **Molekülionenstörung** wird die Kombination einzelner Matrixbestandteile (Gas-Matrixelemente-Lösungsmittel) verstanden, wie z.B. eine  $^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}^1\text{H}$ -Störung auf  $^{52}\text{Cr}$ .

#### 3.2.3.2 Matrix-Interferenzen

Matrixeffekte in der ICP-MS werden durch veränderten Probeneintrag (Oberflächenspannung, Viskosität) oder durch Veränderung des Ionisationsgrades für einzelne Elemente im Plasma hervorgerufen. Komplexer zusammengesetzte Proben können die Ionentransmission im Bereich Sampler/Skimmer/Konus stören und die Fokussierung des Ionenstrahls negativ beeinflussen.

Die häufigste Art der Matrix-Interferenz ist die Signalunterdrückung des Analyten. Sie ist abhängig von der Zusammensetzung der Probenmatrix. Angesichts des Probeneintrags als trockenes Feststoff-Aerosol ist bei LA-Verfahren keine Matrix-Interferenz zu erwarten. Die Kalibrations-Standards bei der Untersuchung der Aufschlußlösungen wurden hinsichtlich ihrer Säurezusammensetzung den aufgeschlossenen Proben angeglichen. Auch hier sind keine Interferenzen seitens der Probenmatrix zu erwarten. Zudem sind nach Aufschluß ca. 75 % der Glasmatrix als flüchtiges  $\text{SiF}_4$  entwichen, so daß die Matrix der untersuchten Proben keinen bedeutenden Einfluß auf das Meßergebnis haben dürfte.

### 3.2.3.3 Spektrale Interferenzen

#### 3.2.3.3.1 *Interferenzen durch isobare Störungen*

Die meisten Elemente des Periodensystems haben mehrere Isotope. In einem Massenspektrum ist es daher möglich, daß sich die Isotope zweier unterschiedlicher Elemente überlagern. Außer Indium, das bei der Analytik von Gläsern keine Rolle spielt, haben alle interessierenden Elemente mindestens ein störungsfreies Isotop, das für eine Bestimmung ausgewählt werden kann. Isobare Störungen bei der massenspektrometrischen Untersuchung der ausgewählten Isotope sind demzufolge nicht zu erwarten.

#### 3.2.3.3.2 *Interferenzen durch Moleküllionen aus dem Plasmagas*

Die im Plasmagas (Argon) und der Luft vorhandenen Atome können mit anderen, in den Meßlösungen anwesenden Atomen (Analyt, Matrix, Lösungsmittel) ein polyatomisches Molekülion bilden. Nachfolgend werden einige der häufigsten Interferenzen zitiert [109]:

Tabelle 12: Interferenzen durch Moleküllionen aus dem Plasmagas

<b>Analyt</b>	<b>Isotopenhäufigkeit Analyt [%]</b>	<b>Molekülion</b>
S 32 <sup>+</sup>	95,0	(O 16)(O16) <sup>+</sup>
K 39 <sup>+</sup>	93,1	(Ar 38)(H) <sup>+</sup>
Ca 40 <sup>+</sup>	96,9	Ar 40 <sup>+</sup>
Fe 56 <sup>+</sup>	91,7	(Ar 40)(O 16) <sup>+</sup>
Se 80 <sup>+</sup>	49,8	(Ar 40)(Ar 40) <sup>+</sup>

Das häufigste Isotop des Argon überlagert das häufigste Isotop von Calcium, was eine Bestimmung von Calcium auf Masse  $m/z = 40$  unmöglich macht. Calcium muß daher über seine Isotope der Masse  $m/z = 42$  oder  $44$  bestimmt werden, die eine sehr sehr viel niedrigere Häufigkeit aufweisen. Die Empfindlichkeit der Bestimmung ist hier erheblich geringer, gleichfalls verschlechtert sich die Nachweisgrenze.

Schwefel- und Selenbestimmungen spielen im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen keine Rolle. Die Störung der Kaliumbestimmung durch das Molekülion (Ar 38)(H)<sup>+</sup> wurde toleriert. Nach Abzug des hohen Blindwerts konnten noch auswertbare Signalintensitäten beobachtet werden. Die Calciumbestimmung erfolgte auf Masse 42, die Eisenbestimmung auf Masse 57.

### 3.2.3.3.3 Interferenzen durch Molekölionen des Lösungsmittels

Die zum Aufschluß der Glasproben eingesetzten Säuren Salpetersäure, Flußsäure und Salzsäure können ebenfalls Störungen durch Molekölionen hervorrufen. Im wesentlichen werden durch die Säuren zusätzlich Chlorid und Fluorid in die Probe eingetragen. Als Verdünnungsmedium diene bidestilliertes Wasser. Ein Einfluß auf das Meßergebnis ist unter den gewählten Bedingungen nicht zu erwarten.

Organische Lösungsmittel bilden mit Kohlenstoff und Sauerstoff bestimmte Spezies, die vor allem Silizium-Isotop-Bestimmungen überlagern. Die Untersuchungen an Gläsern wurden jedoch unter Ausschluß organischer Lösungsmittel vorgenommen, so daß auch hier keine Störungen zu erwarten sind. Die folgende Tabelle faßt die theoretisch möglichen Störungen im Hinblick auf die getroffene Isotopauswahl zusammen.

Tabelle 13: Interferenzen durch Molekölionen der Lösungsmittel u. Säuren

Analyt	Isotopenhäufigkeit Analyt [%]	Molekölion
Li 6 <sup>+</sup> / 7 <sup>+</sup>	7,4 / 92,6	keine Störung
B 10 <sup>+</sup> / 11 <sup>+</sup>	19,8 / 80,2	Ne <sup>++</sup>
Si 28 <sup>+</sup> / 29 <sup>+</sup> / 30 <sup>+</sup>	92,2	(C 12)(O 16) <sup>+</sup>
Ca 44 <sup>+</sup>	2,1	(C 12)(O 16)(O 16) <sup>+</sup>
Ti 48 <sup>+</sup>	73,9	(S 32)(O 16) <sup>+</sup>
Zn 64 <sup>+</sup>	48,9	(S 32)(O 16)(O 16) <sup>+</sup> (S 32)(S 32) <sup>+</sup>

### 3.2.3.3.4 Interferenzen durch Molekölionen der Matrix

Störungen durch Molekölionen können auch durch Bestandteile der Probenmatrix, meist in Verbindung mit Sauerstoff, hervorgerufen werden. Oxidionen bilden sich durch Rekombination im Plasma-Interface-Bereich. Die Oxidrate ist im allgemeinen sehr gering, so daß im Extremfall nur wenige Prozent der Ionen als Oxid vorliegen. Eventuell muß die Interferenz rechnerisch korrigiert werden. Tabelle 14 zeigt einen Überblick der möglichen Störungen.

Tabelle 14: Interferenzen durch Molekülonen der Matrix

Analyt	Isotopenhäufigkeit Analyt [%]	Molekülon und weitere Ionen
Na 23	100,0	LiO, Ti <sup>++</sup> , Ca <sup>++</sup>
Mg 24	78,7	LiO, Ti <sup>++</sup> , Ca <sup>++</sup>
Al 27	100,0	(B 11)(O 16) <sup>+</sup> , Fe <sup>++</sup>
Si 28 <sup>+</sup> / 29 <sup>+</sup>	92,21 / 4,7	(B 11)(O 16) <sup>+</sup> , AlH, Fe <sup>++</sup>
Si 30 <sup>+</sup>	3,1	(N 14)(O 16) <sup>+</sup> , Ni <sup>++</sup>
K 39 <sup>+</sup>	93,1	(Na 23)(O 16) <sup>+</sup> , Se <sup>++</sup>
Ca 42 <sup>+</sup>	0,6	ArH <sup>+</sup> , MgO, Sr <sup>+</sup> , (B 10)(O 16)(O16) <sup>+</sup>
Ca 44 <sup>+</sup>	2,1	SiO, AlOH <sup>+</sup> , Sr <sup>++</sup>
Ti 47 <sup>+</sup>	7,3	ArLi, PO
Ti 48 <sup>+</sup>	73,9	SO, POH, Mo <sup>++</sup> , Zr <sup>++</sup>
Ti 49 <sup>+</sup>	5,5	(Cl 35)(N 14) <sup>+</sup> , SOH <sup>+</sup> , Mo <sup>++</sup>
Fe 54 <sup>+</sup>	5,8	ArN <sup>+</sup> , ArO <sup>+</sup> , Cr <sup>+</sup> , ClOH <sup>+</sup> , Pd <sup>++</sup>
Fe 56 <sup>+</sup>	91,7	ArO <sup>+</sup> , CaO <sup>+</sup> , HClO <sup>+</sup> , Cd <sup>++</sup>
Fe 57 <sup>+</sup>	2,2	K <sub>2</sub> O <sup>+</sup> , CaO <sup>+</sup> , ArOH <sup>+</sup> , Cd <sup>++</sup>
Fe 58 <sup>+</sup>	0,3	Ni <sup>+</sup> , CaO <sup>+</sup> , ArO <sup>+</sup> , NaCl <sup>+</sup> , Cd <sup>++</sup> , Sn <sup>++</sup>
Zn 64 <sup>+</sup>	48,9	Ni <sup>+</sup> , TiO <sup>+</sup> , Te <sup>++</sup>
Zn 66 <sup>+</sup>	27,8	TiO <sup>+</sup> , Ba <sup>++</sup> , VO <sup>+</sup> , Xe <sup>++</sup> , (S 34)(O 16)(O 16) <sup>+</sup> ,
Zn 67 <sup>+</sup>	4,1	(Cl 35)(O 16)(O 16) <sup>+</sup> , ArAl <sup>+</sup> , Ba <sup>++</sup> VO <sup>+</sup>
Zn 68 <sup>+</sup>	18,6	ArSi <sup>+</sup> , (Cl 35)(O 17)(O 16) <sup>+</sup> , ArS <sup>+</sup> , Ba <sup>++</sup> VO <sup>+</sup>
Zn 70 <sup>+</sup>	0,6	Ge <sup>+</sup> , (Cl 37)(O 16)(O 16) <sup>+</sup> , Ce <sup>++</sup> , ArSi <sup>+</sup> , FeO <sup>+</sup>
Sr 84 <sup>+</sup>	0,6	Kr <sup>+</sup> , Er <sup>++</sup> , ZnO <sup>+</sup> , ArCa <sup>+</sup>
Sr 86 <sup>+</sup>	9,9	Kr <sup>+</sup> , Yb <sup>++</sup> , GeO <sup>+</sup> , ArTi <sup>+</sup>
Sr 87 <sup>+</sup>	7,0	Rb <sup>+</sup> , Yb <sup>++</sup> , GaO <sup>+</sup> , ArTi <sup>+</sup>
Sr 88 <sup>+</sup>	82,6	Yb <sup>++</sup> , GeO <sup>+</sup> , ArTi <sup>+</sup>
Sb 121 <sup>+</sup>	57,3	ArBr <sup>+</sup> , PdO <sup>+</sup>
Sb 123 <sup>+</sup>	42,7	Te <sup>+</sup> , AgO <sup>+</sup>

Ba 130 <sup>+</sup>	0,1	CdO <sup>+</sup>
Ba 132 <sup>+</sup> / 134 <sup>+</sup> / 135 <sup>+</sup> / 136 <sup>+</sup>	0,1 / 2,4 / 6,6 / 7,8	SnO <sup>+</sup>
Ba 137 <sup>+</sup>	11,3	SbO <sup>+</sup> , BaH <sup>+</sup>
Ba 138 <sup>+</sup>	71,7	SnO <sup>+</sup> , TeO <sup>+</sup> , La <sup>+</sup> , Ce <sup>+</sup>
Pb 204 <sup>+</sup>	1,5	Hg <sup>+</sup> , OsO <sup>+</sup>
Pb 206 <sup>+</sup>	23,6	OsO <sup>+</sup>
Pb 207 <sup>+</sup>	22,6	IrO <sup>+</sup>
Pb 208 <sup>+</sup>	52,3	OsO <sup>+</sup>

#### 3.2.3.4 Zusammenfassende Bewertung von Interferenzen

Denkbare physikalische Einflüsse durch die Matrix auf das Meßergebnis sind nicht zu erwarten. Innerhalb der spektralen Interferenzen konnten isobare Störungen durch die Auswahl der Isotope weitgehend ausgeschlossen werden. Lediglich die <sup>39</sup>K-Bestimmung wird durch Molekülionen aus dem Plasmagas gestört, da hier nicht auf eine andere Masse ausgewichen werden kann wie bei den Isotopen <sup>40</sup>Ca und <sup>56</sup>Fe. Eine Molekülionenstörung durch die eingetragenen Aufschluß- oder Lösungsmittel ist nicht zu erwarten.

Die mit Abstand größte Bedeutung wird den Interferenzen durch Molekülionen der Matrixbestandteile beigemessen. Insbesondere die Bestimmung von <sup>27</sup>Al, <sup>39</sup>K, <sup>42</sup>Ca/<sup>44</sup>Ca und <sup>57</sup>Fe wird von zahlreichen Molekülionen beeinflusst. Letztlich hängt das Maß der Beeinflussung an der Empfindlichkeit der Bestimmung sowie an der Konzentration des störenden Isotops in der Matrix respektive des zu bestimmenden Analyten. Je empfindlicher eine Bestimmung, desto größer ist die Möglichkeit, nach Abzug von Blindwerten noch auswertbare Signale zu erhalten.

#### 3.2.4 Isotopenverhältnis

Die Beurteilung des Ausmaßes von Störungen durch Untergrund oder spektrale Interferenzen läßt sich anhand von Isotopenverhältnissen feststellen. Dazu wird das Verhältnis der Intensitäten mehrerer Isotope eines Elements mit den theoretischen Werten verglichen. Die Prüfungen wurden an Natron-Kalk-Glas (TSG) durchgeführt. Zur Aufnahme der Daten wurden 12 verschiedene Krater mit 420 Laserpulsen bei einer Laserleistung von P = 150 mJ, einer Frequenz von 10 Hz und einer Wellenlänge von  $\lambda = 1064$  nm erzeugt. Die Intensitäten wurden gemittelt, in Verhältnisse zueinander gesetzt und den theoretischen Werten gegenübergestellt. Von einer Normierung wurde abgesehen, weil vor allem die repräsentative Ablation des Probenmaterials überprüft werden sollte. Verändert sich die absolute Menge an ablatiertem Material von Krater zu

Krater, sollten die jeweiligen Isotopenverhältnisse trotzdem konstant bleiben. Anderenfalls liegen Störungen der Messungen vor, die zum einen durch den Ablationsprozeß oder durch Interferenzen hervorgerufen werden können. Fraktionierte Ablation wurde für Quecksilber bei der Untersuchung von Zahnmaterial gezeigt [111].

Die folgende Tabelle zeigt die ermittelten Verhältniszahlen sowie die relative Standardabweichung in Prozent (RSD %) der Intensitätsmessungen. Für die Elemente Natrium und Aluminium konnten keine Verhältnisse gebildet werden, da sie in der Natur mono-isotopisch vorkommen. Kalium kann aufgrund der Interferenz durch Molekülonen ( $^{40}\text{Ar}^+$  und  $^{41}\text{ArH}^+$ ) nur auf seiner Masse  $m/z = 39$  gemessen werden.

Tabelle 15: Isotopenverhältnisse und RSD [%] für TSG,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Isotope A : B			theoretisches Isotopen- verhältnis	gemessenes Isotopen- verhältnis	RSD [%] Isotop A	RSD [%] Isotop B
$^7\text{Li}$	:	$^6\text{Li}$	15.2	12.5	8.4	37.3
$^{11}\text{B}$	:	$^{10}\text{B}$	3.9	4.1	75.8	46.3
$^{23}\text{Na}$			-	-	2.4	
$^{24}\text{Mg}$	:	$^{26}\text{Mg}$	6.0	7.0	2.4	2.6
$^{27}\text{Al}$			-	-	26.8	
$^{28}\text{Si}$	:	$^{29}\text{Si}$	20.0	19.6	2.9	3.1
$^{29}\text{Si}$	:	$^{30}\text{Si}$	1.7	1.5	3.1	5.5
$^{39}\text{K}$			-	-	2.7	
$^{42}\text{Ca}$	:	$^{43}\text{Ca}$	5.1	4.4	4.6	5.8
$^{47}\text{Ti}$	:	$^{49}\text{Ti}$	0.8	1.3	10.9	7.8
$^{57}\text{Fe}$	:	$^{58}\text{Fe}$	6.7	6.6	6.6	28.3
$^{90}\text{Zr}$	:	$^{91}\text{Zr}$	4.5	4.6	4.8	5.8
$^{137}\text{Ba}$	:	$^{135}\text{Ba}$	1.5	1.7	25.1	15.5

Die meisten der gemessenen Isotopenverhältnisse stimmen mit den theoretischen Werte innerhalb eines Bereichs von  $\pm 18 \%$  überein. Das Verhältnis von  $^{47}\text{Ti} : ^{49}\text{Ti}$  weicht erheblich vom theoretischen Wert ab, was möglicherweise mit den sehr geringen Gehalten an Titandioxid der Probe zu begründen ist. Denkbar ist gleichzeitig eine spektrale Interferenz  $m/z = 47$  ( $^{47}\text{ArLi}^+$ ). Dagegen liegt das Isotopenverhältnis von Zirkon dicht am Sollwert. Das gute Ergebnis trotz niedriger Elementgehalte könnte durch die hohe Empfindlichkeit des Verfahrens begründet sein (siehe auch: Kapitel 3.2.6.3.4). Messungen nahe der Nachweisgrenze führen, wie am Beispiel des Elements Bor gezeigt,

zu hohen relativen Standardabweichungen von bis zu 75,8 % ( $^{11}\text{B}$ ). Die RSD der Elemente Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium erreichen maximal 5,8 %.

Für die Mehrzahl der Elemente wurden mit dem LA-ICP-MS-Verfahren konstante Isotopenverhältnisse an TSG bestimmt, die weitestgehend mit den theoretischen Daten übereinstimmen. Messungen nahe an der Nachweisgrenze führen zu Signalschwankungen, die hohe relative Standardabweichungen zur Folge haben. Insbesondere bei niedriger Signalthöhe wirkt sich der Einfluß des Untergrunds deutlich stärker aus. Die Bestimmung des Isotopenverhältnisses für Titan führte nicht zu dem erwarteten theoretischen Wert.

### **3.2.5 Statische LA-Messungen an Gläsern ( $\lambda = 1064$ u. $266$ nm)**

#### **3.2.5.1 Zielsetzung**

Bei der Aufnahme statischer Signale mit einem Massenspektrometer werden jene Daten zur Auswertung herangezogen, die aus möglichst gleichmäßigen Signalverläufen stammen. Hierfür wird durch den Laser über längere Zeit kontinuierlich Material ablatiert, das über den Argonstrom dem Massenspektrometer zugeführt wird. Nach einer gewissen Zeit stabilisieren sich die Signale auf einem der jeweiligen Konzentration der in der Probe enthaltenen Elemente proportionalem Niveau. Die Daten liegen zunächst zeitaufgelöst vor und werden zur Auswertung über einen frei festgelegten Zeitraum gemittelt.

Die während der Datenaufnahme festgestellte Standardabweichung beschreibt die Präzision einer Einzelmessung. Die Präzision einer Meßserie wird durch Vergleich der gemittelten Intensitäten mehrerer Messungen, das heißt verschiedener Ablationspunkte = Krater bestimmt. Desweiteren läßt sich die Wiederholpräzision über die gemittelten Meßwerte von Untersuchungen an verschiedenen Tagen unter gleichen Bedingungen feststellen.

In der Regel wurde unter vergleichbaren Meßbedingungen gearbeitet. Die einzelnen Methoden sind in Kapitel 4.5.1 ausführlich dargestellt. Die Diskussion der Ergebnisse wird erleichtert, wenn zu jeder Messung die gewählten Laserbedingungen angeführt werden. Aufgrund der Häufung der zitierten Messungen werden folgende Parameter genannt:

- |                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| • Laserleistung           | P = 150 mJ (power)  |
| • Anzahl Laserpulse       | S = 420 (shots)     |
| • Frequenz der Laserpulse | F = 10 Hz           |
| • Wellenlänge Laser       | $\lambda = 1064$ nm |



Im Textfluß erscheint: P = 150 mJ, S = 420, F = 10 Hz bei  $\lambda = 1064$  nm

### 3.2.5.2 Ungestörte Signale

Zur Bestimmung der Elementzusammensetzung eines Feststoffes wird bei Laserablation-Verfahren kontinuierlich mit Laserpulsen auf die Probe geschossen, um nach einer gewissen Totzeit stabile Signale zu erhalten. Darunter versteht man gleichmäßige Signalhöhe (counts per second) zeitaufgelöst für die Dauer des Beschlusses. Unter der Voraussetzung, daß die Probe homogen zusammengesetzt ist, der Transport der ablatierten Feststoff-Teilchen konstant und ohne Verlust durch Verwirbelungen, Adsorptionen oder Ablagerungen auf dem Weg in die ICP-Fackel erfolgt und der Annahme, daß alle in der ICP-Fackel angeregten Teilchen als einfach geladene, positive Ionen den Quadrupol des Massenspektrometers passieren, sollten die mit dem Detektor gemessenen "counts" eines Isotops proportional der Zusammensetzung der Probe sein.

In der folgenden Grafik ist der Signalverlauf einer ideal verlaufenen Datenaufnahme gezeigt. Es handelt sich um die Bestimmung von TSG (Natron-Kalk-Glas), P = 150 mJ, S = 420, F = 10 Hz bei  $\lambda = 1064$  nm.

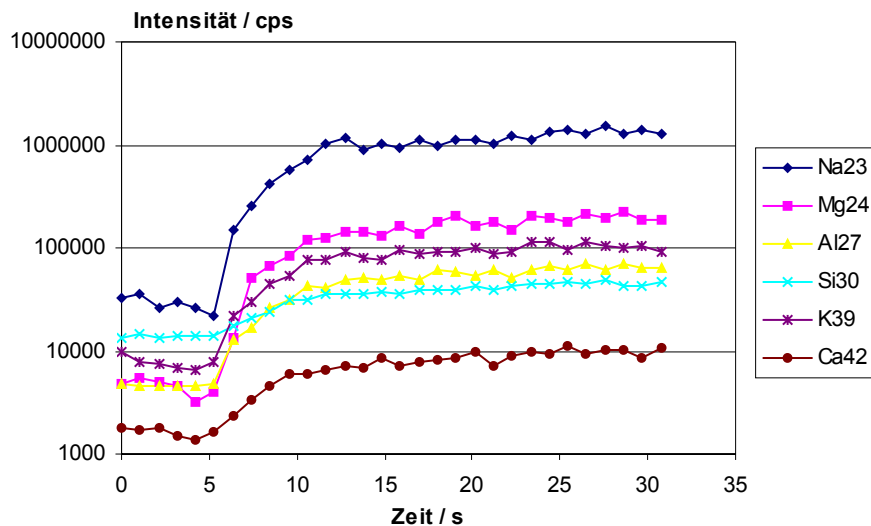


Abbildung 4: Intensität versus Zeit, TSG,  $\lambda = 1064$  nm, repräsentative Elemente

Zur Verdeutlichung ist auf der Ordinate die Gesamtzeit der Bestimmung aufgetragen. Deutlich erkennt man die Totzeit, in der noch kein Signal anliegt. Die gemessenen Intensitäten bis zu einer Zeit von  $t_1 = 5$  s entsprechen den Leerwerten der jeweiligen

Isotope. Danach steigen die Intensitäten innerhalb von ca. 5 s auf ein Niveau, das der jeweiligen Isotopkonzentration in der Probe entsprechen sollte. Ab  $t_2 = 15$  sec sind die Signale relativ stabil und können zur Auswertung herangezogen werden. Als Meßwert gibt die Auswertesoftware des Massenspektrometers den gemittelten Intensitätswert einer frei wählbaren Zeitspanne an. Für die Bestimmungen wurde eine Totzeit von  $t_0 = 15$  s eingegeben, so daß bei einer Gesamtmeßdauer von ca.  $t_{\text{ges}} = 32$  s eine effektive Meßzeit von  $t_{\text{eff}} = 17$  s resultiert. Die Grafik gibt deutlich zum Ausdruck, daß alle Isotope etwa zur selben Zeit auf dem Detektor eintreffen. Das bedeutet, daß die Ablation nicht zeitlich gestaffelt verläuft, sondern mit Beginn der Plasmazündung repräsentative Teile der Probe verdampft. Über die Bestimmung der Isotopenverhältnisse wurde die Repräsentativität des Ablationsvorgangs schon gezeigt.

Im Vergleich zu den Ergebnissen, die mit einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 1064$  nm erhalten wurden, unterscheidet sich der Signalverlauf von Messungen mit  $\lambda = 266$  nm nicht wesentlich.

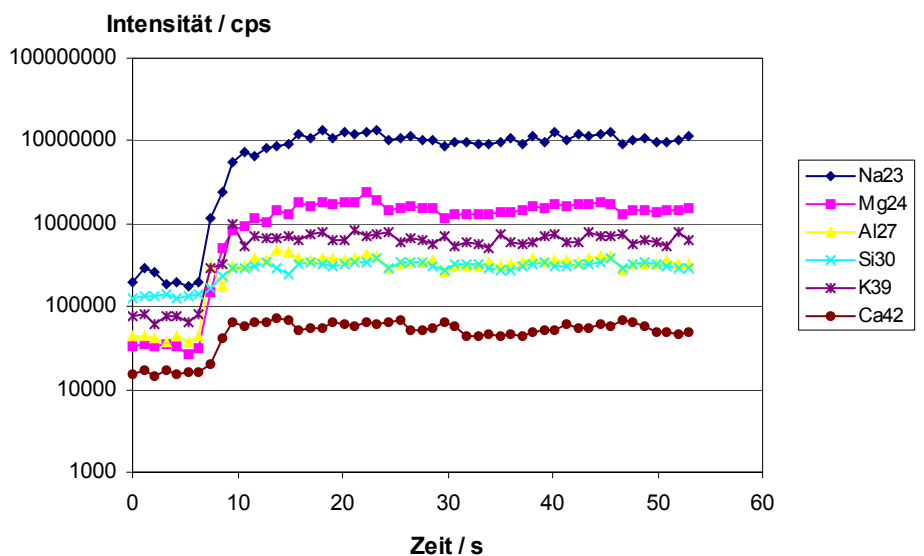


Abbildung 5: Intensität versus Zeit, TSG,  $\lambda = 266$  nm, repräsentative Elemente

Es ist zu beobachten, daß die Rohintensitäten unter  $\lambda = 266$  nm etwa um den Faktor 10 höher liegen als vergleichbare Ergebnisse unter  $\lambda = 1064$  nm. Höhere Intensitäten beruhen auf der Zufuhr eines erhöhten Anteils an Feststoff-Aerosol. Demzufolge muß mehr Material je Zeiteinheit ablatiert worden sein. Der Grund liegt in den veränderten Verfahrensbedingungen: Ablatiert wurde TSG (Natron-Kalk-Glas),  $P = 270$  mJ,  $S = 550$ ,  $F = 10$  Hz bei  $\lambda = 1064$  nm. Durch Frequenzvervielfachung wird nicht die volle Laserleistung

auf die Probe gelenkt, so daß durch die Wahl der 4. Harmonischen ( $\lambda=266$  nm) die zur Ablation verfügbare Laserleistung deutlich reduziert wird. Die Erhöhung der Laserleistung war aus diesem Grund notwendig, um überhaupt ein Plasma auf Borosilikatgläsern zu zünden. Die so erzeugten Krater waren vergleichsweise in Durchmesser und Tiefe größer. Vermutlich wurde eine Fokussierung gewählt, die zu höherem Abtrag führte. Ein weiterer Grund dürfte in der Empfindlichkeit des Detektors zu finden sein. Auf diese Vorgänge wird an späterer Stelle ausführlich eingegangen.

### 3.2.5.3 Störung durch hohe Aluminiumsignale

Bei einigen Meßzyklen wurden ungewöhnlich hohe Aluminiumsignale auf der Masse  $m/z = 27$  beobachtet, während die Intensitäten aller anderen Isotope keine Auffälligkeiten zeigten. Untersucht wurde TSG (Natron-Kalk-Glas),  $P = 150$  mJ,  $S = 420$ ,  $F = 10$  Hz bei  $\lambda = 1064$ . Die festgestellten Ereignisse waren über eine Meßserie zufällig verteilt und ließen keine Rückschlüsse auf systematische Fehler (z.B. Probenpositionierung) zu. Die folgende Grafik zeigt drei Peaks im Signal/Zeit-Diagramm von Aluminium im Vergleich zu den Intensitäten der Isotope  $^{23}\text{Na}$  und  $^{30}\text{Si}$ . Es ist verständlich, daß diese Peaks zu einer deutlichen Erhöhung der Signalintensität des Aluminiums und damit zu offensichtlich falschen Ergebnissen führen. Die Klärung der Ursache war deshalb für die Untersuchung von Aluminiumgehalten in Gläsern von großer Bedeutung.

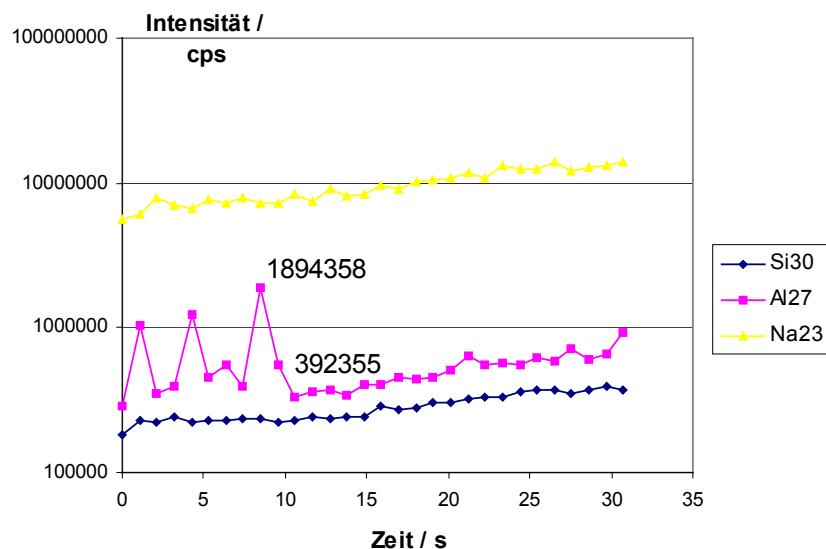


Abbildung 6: Intensität versus Zeit: TSG,  $\lambda = 1064$  nm, Aluminium-Peaks

Eine der möglichen Ursachen für die beobachteten Peaks könnte fraktionierte Ablation des Glases sein, wodurch die Aluminiumkonzentration im Feststoffpartikelstrom

gegenüber den anderen Isotopen zeitweise erhöht würde. Eine weitere Erklärung wäre eine lokale Inhomogenität des Probenmaterials. Da die Meßwerte eines Kraters nur einen kleinen Ausschnitt der Probenoberfläche repräsentieren, würde eine Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse der Probe an der Ablationsstelle unmittelbar zu erhöhten Signalen der betroffenen Isotope führen. Es wurde schon früh gezeigt, daß Inhomogenität der untersuchten Probe direkten Einfluß auf die Präzision der Messungen hat [112].

Theoretische Überlegungen zur Glasinhomogenität: Veränderungen der Zusammensetzung eines Glases sind durch Entmischungsvorgänge der Schmelze bei der Glasherstellung denkbar, die nach Erkalten zu veränderten Konzentrationen in der Glasmatrix führen können. Nach der Netzwerkhypothese zum Aufbau eines Glases sind die Netzwerkwandler (u.a. Alkalien und Erdalkalien) in einem Glas statistisch verteilt. Allerdings wird inzwischen eine Modifikation der Verteilung der Kationen diskutiert. So wird z.B. über schwarmartige Anhäufung der  $\text{Na}^+$ -Ionen bei geringen Alkaligehalten berichtet. Dadurch hätten die näher positionierten Natriumionen in einem relativ starren  $\text{SiO}_2$ -Netzwerks bessere Koordinationsmöglichkeiten [bei: 48]. Diese angenommenen Schwärme gehen in Richtung einer latenten Entmischungsneigung, die in der Schmelze zu einer flüssig-flüssig-Entmischung, auch Phasentrennung oder Mischungslücke genannt, führen kann. Diese Erscheinungen sind intensiv untersucht worden, da sie eine wichtige praktische Bedeutung haben. Primär soll die Entmischung durch elektrostatische Wechselwirkungen bedingt sein, indem jedes Kation versucht, seine günstigste Koordination aufzubauen. Wenn die sich dabei bildenden Polyeder strukturmäßig nicht verträglich sind, dann erfolge als sekundärer Vorgang die Entmischung. Die These wird gestützt durch die Beobachtung, daß die Mischungslücke im System  $\text{Al}_2\text{O}_3$ - $\text{SiO}_2$  deutlich kleiner als erwartet ist. Hierfür werden strukturelle Ähnlichkeiten zwischen  $[\text{SiO}_4]$ - und  $[\text{AlO}_4]$ -Tetraedern verantwortlich gemacht, wodurch das Ausmaß der Entmischung verringert würde. Anderer Erklärungen stützen sich auf Beobachtungen aus dem Bereich der Thermodynamik [48]. Hierauf soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden. Grundsätzlich ist festzuhalten, daß Glas als Matrix homogen zusammengesetzt sein sollte, aber durchaus lokal Inhomogenitäten aufweisen kann. Diese Arbeit ist unter der Annahme durchgeführt worden, daß die zur Verfügung gestellten Referenzgläser und Glasproben keine signifikanten Inhomogenitäten zeigen.

Eine weitere Möglichkeit der Einflußnahme ist die Störung durch Molekülionen aus der Matrix. Für Störungen der Masse  $m/z = 27$  wird v.a. das Molekülion  $(^{11}\text{B})(^{16}\text{O})^+$  verantwortlich gemacht [109]. Da TSG-Glas keine zertifizierten Anteile an Bor enthält, ist es fraglich, ob hier der Grund für die Störung des Meßsignals liegt.

Um die Ursache der Aluminium-Peaks festzustellen, wurden zahlreiche Stellen des Glases ablatiert, um eine größere Zahl an Meßwerten zu erhalten (Meßbedingungen:  $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ). Es wurden insgesamt  $n = 21$  Ablationen verteilt auf ca.  $1 \text{ cm}^2$  Oberfläche durchgeführt. Davon zeigten die Messungen Nr. 7, 14, 15, 20 und 21 ein bis drei auffallende Peaks im Signalverlauf des Isotops  $^{27}\text{Al}$ . Die Begutachtung des Probenmaterials führte zum Ergebnis, daß bei den aufgeführten Messungen die Kratertiefe den Boden der Glasprobe erreichte. Bei einer Schichtdicke von ca.  $5 \text{ mm}$  hat das Laserplasma demzufolge Material bis zum Probenhalter ablatiert. Der Boden des Glasmaterials zeigte unter dem Mikroskop deutliche Beschädigungen. Damit ist bei einem Durchschuß nicht auszuschließen, daß der aus einer Metallegierung bestehende Probenhalter teilweise mit ablatiert worden ist. In solch einem Fall summieren sich die Intensitäten des Aluminium-Meßsignals durch den Abtrag der Probe und durch die Ablation des Probenhalters. Die Meßdaten von Kratern, die der Laser nicht durchschießt, zeigten keine derartigen Peaks bei der Aluminiumbestimmung. Grundsätzlich ist jedoch nicht auszuschließen, daß neben einer unbeabsichtigten Ablation der Probenhalteroberfläche eine denkbare Inhomogenität der Probe die Meßergebnisse zusätzlich beeinflusst. Bei zukünftigen Bestimmungen wurde darauf geachtet, das Probenmaterial nicht zu durchschießen, sondern Krater mit einer Tiefe von ca.  $100 - 200 \mu\text{m}$  zu produzieren. Festzuhalten ist, daß die nicht beabsichtigte Ablation des Probenhalters die Meßwerte auf der Masse  $m/z = 27$  verfälscht.

Bei weiteren Untersuchungen im Rahmen der Methodenentwicklung wurde beobachtet, daß es bei bestimmten, nicht optimalen Einstellungen des Laserfokus zu gehäuftem Auftreten von Peaks auf der Masse  $m/z = 27$  kam. Andere Massen waren nicht betroffen. Insgesamt zeigte der Signalverlauf von Aluminium während der Fokussierphase im Vergleich zu anderen Isotopen sehr unruhige Signale. Als Beispiel sei hier die Untersuchung von DRN (Borosilikatglas) genannt;  $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ .

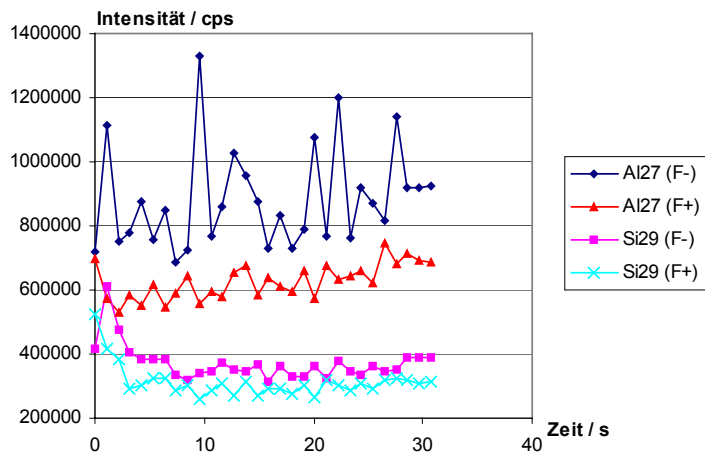


Abbildung 7: Al-Peaks bei veränderter Fokussierung, DRN,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Nach Erreichen einer optimalen Einstellung (ca. 1,5 mm über der Probenoberfläche) verliefen die Signale während der Datenaufnahme deutlich gleichmäßiger. Dieses Verhalten deutet darauf hin, daß die Ablationsvorgänge speziell für Aluminium nur bei optimaler Fokussierung des Lasers reproduzierbar verlaufen. Schlußfolgernd wurde bei weiteren Messungen sehr genau auf die optimierte Einstellung des Laserfokus geachtet. Ausführlicher wird die Problematik in Kapitel 3.2.5.5 behandelt.

#### 3.2.5.4 Trendbehaftete Signale

Die Datenaufnahme jeder durchgeführten Messung erfolgte unter reproduzierbaren Bedingungen hinsichtlich der gewählten Geräteparameter und sollte zu vergleichbaren Signalverläufen führen. Bei einigen Serien wurden jedoch im Signalverlauf eindeutige Trends beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle lagen aufsteigende Trends vor. Da der Signalverlauf direkt die Vorgänge bei der Ablation wiedergibt, liegen dann vermutlich Bedingungen vor, bei denen die Ablation des Probenmaterials nicht gleichmäßig verläuft. Im folgenden Beispiel ist ein ansteigender Trend ausgewählter Isotope gezeigt. Es handelt sich um die Ablation von BCR (Bleiglas),  $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ . Neben dem deutlich zu erkennenden Trend sind gleichzeitig die o.a. Aluminium-Peaks zu erkennen, die auf eine nicht optimal gewählte Laserfokussierung hinweisen. Das Probenmaterial wurde nicht durchschossen.

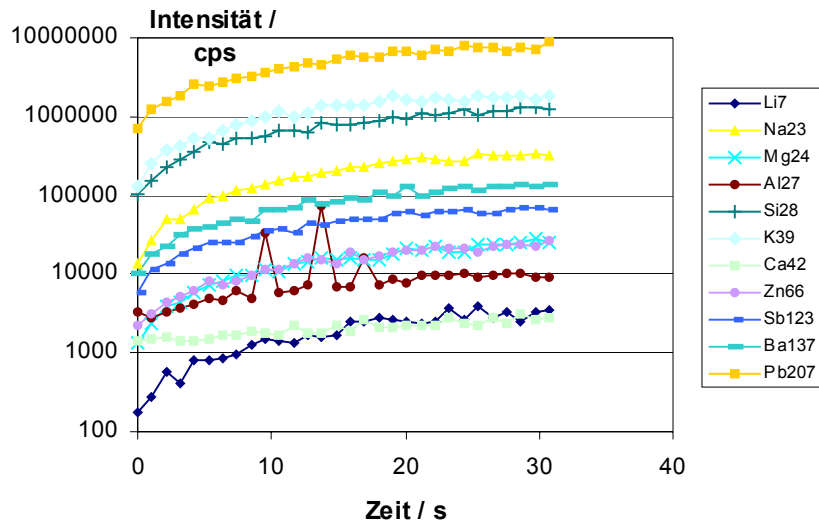


Abbildung 8: Trendbehaftete Signale, steigend, BCR,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Trendbehaftete Signale traten bei allen geprüften Glasarten (Borosilikatglas, Bleiglas, Natron-Kalk-Glas) mit zufälliger Verteilung auf. Keine der Glasarten zeigte eine ausgeprägte Tendenz, derartige Signalverläufe zu provozieren. Ob strukturelle Unterschiede oder bestimmte physikalische Eigenschaften einzelner Gläser für das Auftreten von Trends verantwortlich gemacht werden können, ist diskussionswürdig. Neben steigenden Signalen kam es in seltenen Fällen zum Absinken eines Signals von einem zeitweise stabilen Niveau, wie die nachfolgende Grafik zeigt. Hier wurde FLX (Borosilikatglas) mit  $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  untersucht.

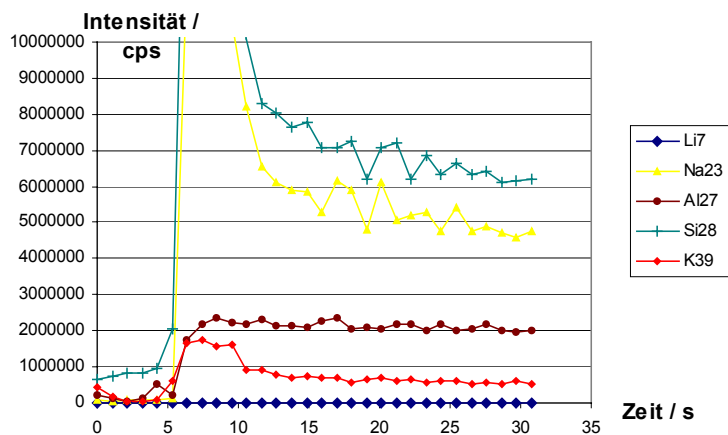


Abbildung 9: Trendbehafteter Signalverlauf, fallend, FLX,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Im vorgestellten Beispiel ist nur eine kleine Zahl der untersuchten Isotope vom Signalabfall betroffen. So zeigten die Isotope  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{28}\text{Si}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{30}\text{Si}$  und  $^{39}\text{K}$  nach der Totzeit bei  $t = 5\text{ s}$  einen zunächst starken Anstieg der Intensitäten. Im weiteren Verlauf der Datenaufnahme fiel die Signalthöhe deutlich zurück, ohne sich zu stabilisieren. Das Aluminiumsignal der Masse  $m/z = 27$  zeigte nach der Totzeit wie bei "normalen" Ablationen einen Anstieg mit anschließender Stabilisierung auf einer Signalthöhe von etwas über  $\text{cps} = 2\text{ Mio.}$  Unter dem Signal für  $^7\text{Li}$  sind die Daten aller anderen, zu geringeren Teilen im Glas vertretenen Isotope zusammengefaßt. Aus Gründen der Verdeutlichung wurde auf eine logarithmische Skalierung der Ordinate verzichtet, so daß Signale von  $\text{cps} < 500.000$  in der Grafik nicht mehr sichtbar sind.

Eine Erklärung hierfür könnte die zuvor diskutierte Inhomogenität der Probe sein. Weiterhin ist auch hier das Auftreten von fraktionierten Ablationsvorgängen denkbar. Für die Praxis bedeutet dieses Ergebnis, daß einzelne Messungen keinesfalls allein betrachtet und bewertet werden dürfen.

Vor jeder Bewertung muß entschieden werden, ob die Probe lokal, d.h. orts aufgelöst untersucht werden oder ob ein Durchschnittswert ermittelt werden soll. Bei Einzelergebnissen muß grundsätzlich geklärt werden, ob das Resultat die wahre Konzentration der Probe an der geprüften Stelle wiedergibt. Beispiele für orts aufgelöste Analytik sind die Bestimmung von Schwermetallgehalten in Walroßzähnen und die Untersuchung der Elementverteilung in Blattspreiten von Eichen [45, 113, 114]. Der Nachweis veränderter Oberflächeneigenschaften z.B. aufgrund verschobener Konzentrationsverhältnisse wäre bei Gläsern interessant. Genau diese Punkte einer Glasoberfläche sind als Reaktionsorte von Adsorptionen oder Wechselwirkungen mit Wirkstoffen denkbar. Unter diesem Blickwinkel eröffnen sich hier für den Analytiker eine Reihe interessanter Fragestellungen hinsichtlich des Wirksamkeitsverlustes von Arzneistoffen in Zusammenhang mit dem verwendeten Primärpackmittel.

Soll die Elementkonzentration einer Probe in ihrer Gesamtheit ermittelt werden, ist es erforderlich, möglichst viele Meßpunkte der Oberfläche zu untersuchen und größere Materialmengen zu ablatieren. Je mehr Krater geschossen werden, je mehr Material also insgesamt abgetragen wurde, desto näher sollten die Ergebnisse an den wahren Wert heranreichen. Große Probenzahlen erhöhen die Wahrscheinlichkeit, den wahren Wert der durchschnittlichen Elementkonzentration zu finden.



### 3.2.5.5 Einflüsse der Laserfokussierung

Um die für die Substanzverdampfung notwendige Energie auf einer kleinen Fläche zu bündeln, muß der Laserstrahl mit einer Linse auf der Probenoberfläche fokussiert werden [57]. Die Frage nach der optimalen Laserfokussierung wird von der Literatur nicht eindeutig beantwortet. Hinweise ergeben sich aus einzelnen Quellen, in denen die exakte Position des Laserfokus angegeben wird. Imbert et al. beschossen Natron-Kalk-Gläser mit einem Nd:YAG-Laser ( $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ) und empfahlen dafür die Fokussierung des Lasers 1,5 mm über der Oberfläche. Die Fokussierung auf die Oberfläche erzeugte Ablation des Probenträgers aufgrund der Transparenz des Glases [18].

Wird ein Laserstrahl auf eine Probenoberfläche fokussiert, kann festgestellt werden, daß Ablation erst eintritt, wenn ein bestimmter Wert überschritten wird [57]. Hieraus folgt, daß die pro Zeiteinheit und Fläche einfallende und vom Material absorbierte Energie größer als ein bestimmter Schwellenwert sein muß. Als Bedingung für die Laserablation kann daher formuliert werden:

$$\frac{dP_a}{dV} \geq Q$$

Gleichung 1: Definition des Schwellenwerts für Laserablation

Index:

$dP_a$	absorbierte Pulsenergie [ $\text{mJs}^{-1}$ ]
$dV$	Volumen des Materials [ $\text{cm}^3$ ]
$Q$	Schwellenwert [ $\text{mJcm}^{-3}\text{s}^{-1}$ ]

Der Anteil der Pulsenergie, der von einer Probe absorbiert wird, hängt davon ab, wieviel Strahlung in das Material eindringt und wie groß der Absorptionskoeffizient  $\alpha$  ist. Ein Teil der Strahlung wird von der Oberfläche reflektiert. Bei einem Reflektionskoeffizienten  $R$  wird die eindringende Strahlung um den Faktor  $(1-R)$  verringert.

$$\frac{dP_a}{dV} = (1 - R) \frac{\alpha}{t} \cdot \frac{dP}{dF}$$

Gleichung 2: Pulsenergie auf der Probenoberfläche abzüglich Reflektion

Index:

$dP_a$	absorbierte Pulsenergie [ $\text{mJs}^{-1}$ ]
$dV$	Volumen des Materials [ $\text{cm}^3$ ]
$R$	Reflektionskoeffizient

$\alpha$	Absorptionskoeffizient [ $\text{cm}^{-1}$ ]
$t$	Pulsdauer [s]
$P$	Pulsenergie [mJ]
$F$	Fläche des Materials [ $\text{cm}^2$ ]

Die Laserenergie kann bereits verringert sein, bevor sie auf die Probenoberfläche trifft. Das ist regelmäßig der Fall, wenn ein Plasma gezündet wird. Dies gilt besonders für infrarote Wellenlängen, wenn die Ionendichte im Plasma so groß ist, daß die inverse Bremsstrahlung "Elektron-Ion" überwiegt [57].

Bei der Entwicklung der Laserablation-Methode wurde grundsätzlich festgestellt, daß eine Fokussierung des Lasers für jede Meßserie zwingend notwendig ist. Die untersuchten Proben zeigten nur in einem schmalen Fokussierungsbereich eine Ablation. Die Zündung des Plasmas erfolgte demnach erst bei einer bestimmten Fokussierung, obwohl die eingestrahlte Laserenergie den Schwellenwert  $Q$  überschritten hatte. Der günstigste Arbeitsbereich lag vor, wenn der Fokus auf etwa 1,5 mm über der Probenoberfläche eingestellt wurde. Die Fokussierung des Lasers auf die Oberfläche führte zu glatten Durchschüssen, wobei der Probenträger teilweise mitablatiert wurde. Mit einer Fokussierung in die transparente Probe hinein ließen sich keine Plasmen über oder auf der Glasoberfläche zünden. Die nachfolgende Grafik zeigt am Beispiel der Isotopensignale für die Massen  $m/z = 23$ ; 27; 28 das Ergebnis einer optimierten Fokussierung. Die einzelnen Meßserien wurden mit einem jeweils um 200  $\mu\text{m}$  erhöhten Fokus aufgenommen (ausgehend von der Probenoberfläche). Untersucht wurde hier FLX (Borosilikatglas),  $P = 150$  mJ,  $S = 420$ ,  $F = 10$  Hz bei  $\lambda = 1064$  nm, Messungen 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

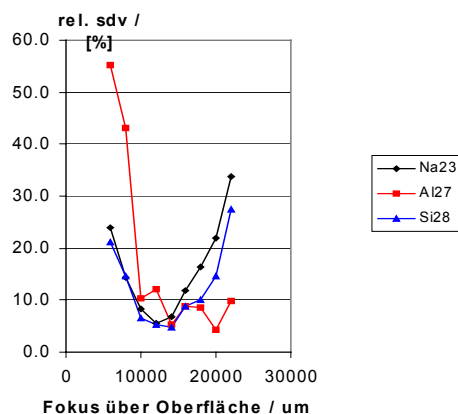


Abbildung 10: Fokus versus relative Standardabweichung, FLX,  $\lambda = 1064$  nm

Aus der Grafik läßt sich am Beispiel der Leitelemente Natrium, Aluminium und Silizium ein Bereich um 1,4 cm (Fokus über der Probenoberfläche) erkennen, in dem die relative Standardabweichung der Rohintensitäten ein Minimum erreicht. Der etwas abweichende Kurvenverlauf für Aluminium konnte mit dem Auftreten zahlreicher Peaks erklärt werden. Dadurch stieg die Standardabweichung der Intensitäten überproportional an. Hiermit konnte gezeigt werden, daß das Aluminiumsignal bei unzureichender Fokussierung sehr stark beeinflusst wird. Die genaue Ursache der beobachteten Vorgänge ist noch abzuklären.

Zusammenfassend zeigte sich, daß der Toleranzbereich für den Laserfokus bei Borosilikatgläsern deutlich geringer war, als bei Natron-Kalk-Glas und Bleiglas. Auf Borosilikatgläsern ließ sich unter den gewählten Bedingungen ein Plasma nur dann zünden, wenn der Fokus  $1,5 \text{ cm} \pm 1,0 \text{ mm}$  über der Oberfläche eingestellt wurde. BCR und TSG konnten mit einem Fokus von bis zu  $1,5 \text{ cm} \pm 4,0 \text{ mm}$  ablatiert werden.

Mit der beschriebenen Vorgehensweise kann für jedes Probenmaterial bei  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  und  $\lambda = 266 \text{ nm}$  der optimale Fokus bestimmt werden. Für die weiteren Arbeiten war dieses Vorgehen jedoch zu aufwendig. Zunächst wären vor jedem Analysenzyklus mehrere Messungen bei unterschiedlicher Fokussierung durchzuführen; anschließend hätte man die Rohdaten auslesen, in einem Tabellenkalkulationsprogramm auswerten und grafisch darstellen müssen. Aus praktischen Gründen wurden die Proben unter kontinuierlichem Laserbeschuß bei offener Probenkammer ablatiert, um den günstigsten Fokusbereich grob zu erfassen. Anschließend wurde mittels Probentischmotor (durch ALAS-Software gesteuert) eine Feinjustage im  $\mu\text{m}$ -Maßstab vorgenommen, währenddessen die erhaltenen Signale online auf dem Monitor beurteilt werden konnten. Gleichmäßige Signale der Massen  $m/z = 23; 27; 28; 29; 30; 39$  deuteten auf eine brauchbare Fokussierung hin. Mit dem Fortschritt der Arbeiten konnten geeignete Fokussierungen teilweise am optischen Eindruck und am "Sound" des Plasmas erkannt werden.

#### 3.2.5.6 Datenkorrektur

An anderer Stelle wurde bereits die Beeinflussung des Meßsignals durch Ablationsprozesse, Materialeigenschaften der Probe sowie der Datenaufnahme durch den Detektor bzw. der Software diskutiert. Insgesamt lassen sich diese äußeren Einflüsse nur wenig vom Analytiker korrigieren. Am Ende einer Messung liegen Datenreihen in Form eines ASCII-Files vor, die schließlich der Interpretation bedürfen. Dabei liegt es in der Hand des Analytikers, die Güte jeder Messung zu beurteilen.

Grundsätzlich sollten alle erhaltenen Daten in eine Auswertung einfließen. Über statistisch abgesicherte, dem jeweiligen Meßproblem angepaßte Stichprobenzahlen sollte am Ende ein Ergebnis stehen, das mit akzeptabler Präzision richtige Werte liefert. Liegen offensichtlich "falsche" Daten vor, müssen diese vor jeder Auswertung aus dem Datensatz herausgenommen werden. Ein Beispiel ist das Auftreten der Störpeaks auf der Masse  $m/z = 27$ . Unabhängig von den verantwortlichen Ursachen liegen in diesem Fall Daten vor, die falsch positive Ergebnisse liefern. Durch die ungefilterte Auswertung dieser Daten erhält man zu hohe Elementgehalte. Aus diesem Grund wurden diese Daten eliminiert. Mit dem verbleibenden Datensatz wurde weitergearbeitet. Nachfolgende Tabelle verdeutlicht die Auswirkungen.

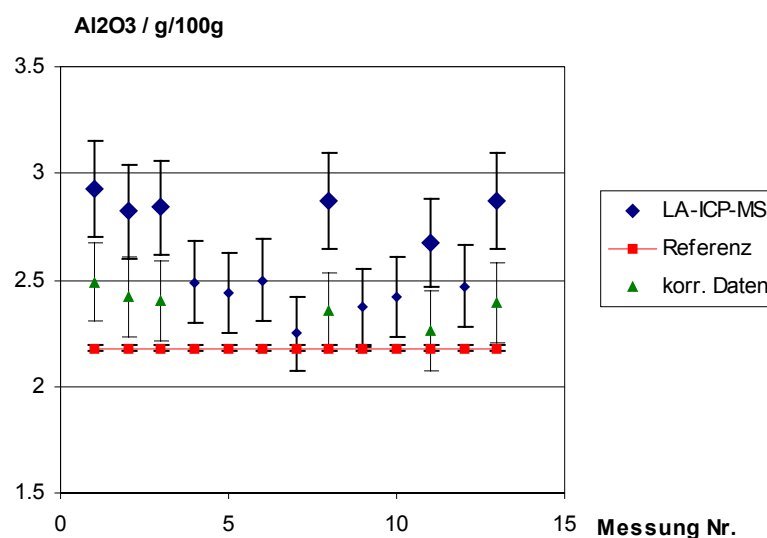


Abbildung 11: Einfluß peakbehafteter Signale auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalte in DRN,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  (große Meßpunkte: Signale mit Peaks, kleine Meßpunkte: Signale ohne Peaks)

Die waagerechte Linie gibt den zertifizierten Gehalt an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  des untersuchten Glases wieder ( $c = 2,18 \pm 0,014 \text{ g/100 g}$ ), die darüber liegenden Meßpunkte sind Ergebnisse aus Einzelmessungen an DRN ( $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ). Die fett markierten Meßpunkte Nr. 1, 2, 3, 8, 11 und 13 zeigten in ihrem Signalverlauf 1 - 7 Peaks, die bei arithmetischer Mittelung der Daten zu einer durchschnittlichen Signalerhöhung um 14,8 % und damit zu höheren Gehalten führten. Die Auswertung der nicht durch Peaks beeinflussten, arithmetisch gemittelten Signale ergeben einen Aluminiumgehalt von  $c = 2,42 \pm 0,187 \text{ g/100 g}$  gegenüber einem Gehalt von  $c = 2,82 \pm 0,191 \text{ g/100 g}$  aus den peakbehafteten Signalen. Anhand dieses Beispiels konnte die Bedeutung und Wirksamkeit der durchgeführten Datenkorrektur sichtbar gemacht werden.

Für weitere Arbeiten mit LA-ICP-MS-Daten wäre es wünschenswert, wenn die Software über eine Funktionalität verfügte, die es dem Benutzer ermöglichte, Ober- oder Untergrenzen für die Datenauslese von Rohintensitäten festzulegen. Peaks, die vom durchschnittlichen Meßsignal nach oben oder unten auffällig abweichen, könnten so schon vor der Auswertung eliminiert werden. Der Einsatz dieser Funktion ist jedoch aus dem Blickwinkel der Qualitätssicherung kritisch zu bewerten, weil hierdurch die Rohdaten direkt beeinflussbar wären.

### 3.2.5.7 Optimierung der Laserleistung

Zur Steuerung von Optimierungen kann, wie schon gezeigt, der Signalverlauf herangezogen werden. Dabei werden die Stabilität, Standardabweichung oder Höhe des Signals betrachtet. Eine Möglichkeit, optimale Einstellungen experimenteller Parameter zu erkennen, ist die Bestimmung der relativen Empfindlichkeitskoeffizienten (RSC) ausgewählter Elemente. Grundlage hierfür sind anwendbare Kalibrierfunktionen. Der RSC ist eine dimensionslose Größe und setzt sich aus dem Verhältnis der gemessenen zur zertifizierten Konzentration zusammen [115]:

$$RSC = \frac{\text{gemesseneKonzentration}(g/100g)}{\text{zertifizierteKonzentration}(g/100g)}$$

#### Gleichung 3: Berechnung des relativen Empfindlichkeitskoeffizienten (RSC)

Der RSC kann u.a. zur Bewertung der Richtigkeit herangezogen werden. Das günstigste Verhältnis liegt bei  $RSC = 1$  vor. In diesem Fall stimmt die gemessene Konzentration eines Elements mit dem zertifizierten Gehalt überein. Zur Bewertung der RSCs unter variablen Laserparametern wurden die Isotope  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{39}\text{K}$  und  $^{42}\text{Ca}$  ausgewählt. Unter der Annahme, daß nicht jede Glasart unter denselben Meßbedingungen optimal untersucht werden kann, dürften die Ergebnisse des Optimierungsexperiments einen Kompromiß darstellen. Ziel war es, Laserparameter auszuwählen, die es ermöglichen, die vorliegenden Glasarten mit LA-ICP-MS qualitativ und quantitativ zu bestimmen und sie auf dieser Grundlage unterscheiden zu können. Die Optimierungen wurden an BCR (Bleiglas) und TSG (Natron-Kalk-Glas) durchgeführt. Die folgende Grafik zeigt die Ergebnisse unter  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ .

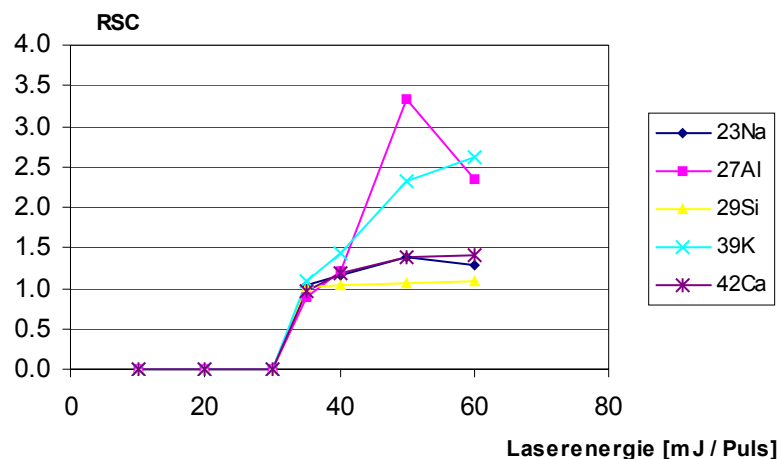


Abbildung 12: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, TSG mit  $\lambda = 1064$  nm

Die Grafik zeigt, daß Ablation bei TSG erst ab einer Laserleistung von 35 mJ / Puls auftritt. Hier werden die besten Ergebnisse erzielt, d.h. der RSC der gezeigten Elemente tendiert gegen den Wert 1. Der auffällig abweichende Verlauf des Aluminium-RSC wird durch unruhigen Signalverlauf mit bis zu 5 hohen Peaks einer Serie begründet. Eine Datenkorrektur wurde an dieser Stelle nicht vorgenommen. Silizium, Natrium und Calcium konnten bei allen geprüften Laserleistungen mit einem  $RSC \cong 1,4$  bestimmt werden. Die optimale Laserleistung für TSG liegt bei  $P = 35$  mJ / Puls. Den Grund für nicht repräsentative Ablation der Matrix sehen einige Autoren in der Materialfraktionierung, die insbesondere unter  $\lambda = 1064$  nm verstärkt auftreten soll [116, 117, 118]. Vorgänge dieser Art sind bei jeder Bewertung von Laserablation-Ergebnissen grundsätzlich zu bedenken. Die Entstehung von Clustern (= Ansammlungen von einigen hundert bis vielen tausend gleichartigen Atomen) ist bei Arbeiten mit Lasern nicht auszuschließen. In den vergangenen Jahren ist es gelungen, Cluster von nahezu jedem chemischen Element in beliebiger Größe zu erzeugen [119].

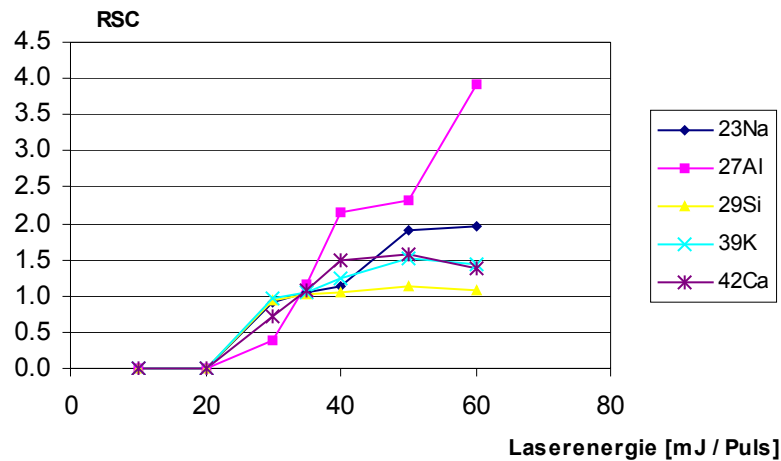


Abbildung 13: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, BCR mit  $\lambda = 1064$  nm

Die Optimierung der Laserleistung für BCR zeigte eine Ablationsschwelle von 20 mJ / Puls. BCR ließ gegenüber TSG bei niedrigerer Leistung ablatieren. Bei weiterem Absenken der Laserleistung konnte auf der Probenoberfläche kein Plasma gezündet werden. Die RSC der ausgewählten Elementen stiegen ab  $P = 40$  mJ / Puls an, so daß auch für Bleiglas eine optimale Laserleistung von  $P = 35$  mJ / Puls ermittelt wurde. Die ebenso geprüften Borosilikatgläser konnten unter denselben Bedingungen ablatiert werden.

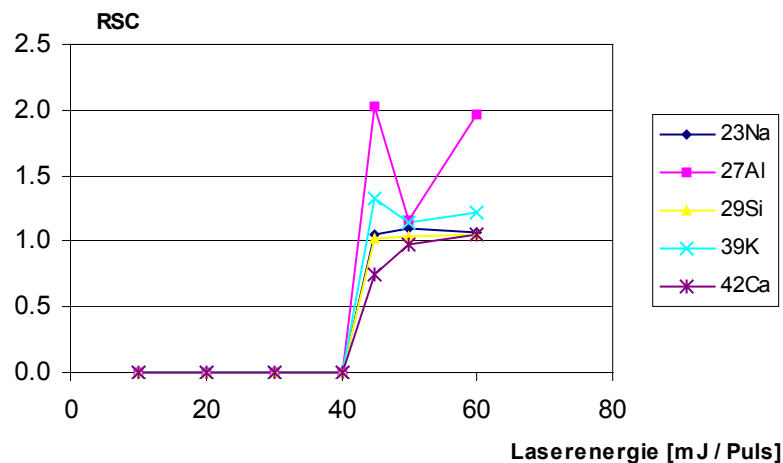


Abbildung 14: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, TSG mit  $\lambda = 266$  nm

Bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 266$  nm wurde eine Laserleistung von  $P = 45$  mJ / Puls benötigt, um auf der Oberfläche von TSG ein Plasma zu zünden. Das Experiment wurde

bis zu einer Leistung von  $P = 60 \text{ mJ / Puls}$  fortgeführt, bei der sich mit Ausnahme von Aluminium die gezeigten Elemente mit einem RSC von maximal 1,3 tendenziell richtig bestimmen lassen. Für Aluminium wurde eine optimale Laserleistung von  $P = 50 \text{ mJ / Puls}$  ermittelt. Die Erhöhung bzw. Erniedrigung der Leistung führte zu sehr unregelmäßigen, peakbehafteten Signalen. Damit wurde für  $\lambda = 266 \text{ nm}$  eine optimale Laserleistung von  $P = 50 \text{ mJ / Puls}$  festgestellt.

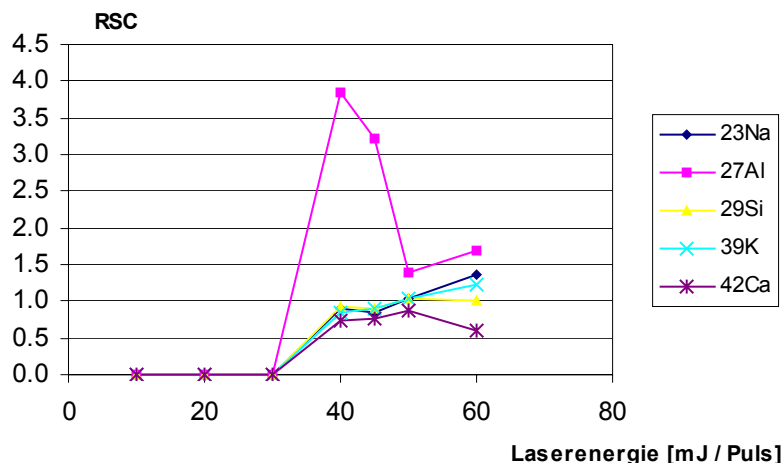


Abbildung 15: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, BCR mit  $\lambda = 266 \text{ nm}$

Die Ergebnisse für BCR unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  zeigten, daß sich ab einer Ablationsschwelle von  $P = 40 \text{ mJ / Puls}$  tendenziell richtige Ergebnisse bestimmen ließen. Aluminium ließ sich nur bei einer Laserleistung von  $P = 50 \text{ mJ / Puls}$  mit gleichmäßigem Signalverlauf bestimmen. Die sonst störenden Peaks blieben unter diesen Bedingungen aus. Um alle Elemente in der Matrix Bleiglas richtig zu bestimmen, wurde eine Laserenergie von  $P = 50 \text{ mJ / Puls}$  gewählt.

Es zeigte sich, daß Borosilikatgläser unter den eingestellten Parametern nicht immer ablatierbar waren. Ihr Ablationsverhalten war insofern anders, als unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  die Energie der Laserpulse erhöht werden mußte, um ein Laserplasma auf ihrer glatten, transparenten Oberfläche zu zünden. Wurden die Proben angeschliffen, so daß eine matte, opake Fläche zur Verfügung stand, konnten Laserplasmen auch bei  $P = 50 \text{ mJ / Puls}$  gezündet werden.

Zusammenfassend wurde für Messungen mit der Wellenlänge  $\lambda = 266 \text{ nm}$  eine optimale Laserleistung von  $P = 50 \text{ mJ / Puls}$ , für  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  hingegen von  $P = 35 \text{ mJ / Puls}$  ermittelt.



### 3.2.5.8 Einfluß der Probenoberfläche

Im vorigen Kapitel wurde darauf hingewiesen, daß insbesondere bei weniger energiereicher Laserstrahlung im UV-Bereich höhere Pulsenergien nötig sind, um Ablation auf zu ermöglichen. Bei den Messungen mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 266 \text{ nm}$  ließ sich die Mehrzahl der untersuchten Borosilikatgläser (Referenzstandards und Proben) nicht ohne Vorbehandlung ablatieren. Der Erhöhung der Laserenergie war gerätebedingt bei  $P = 60 \text{ mJ / Puls}$  ein Ende gesetzt, die Variation weiterer Laserparameter wie z.B. Pulslänge oder Frequenz versprach keine Verbesserung. Demzufolge mußten die Proben in einer Weise behandelt werden, die Ablation möglich machte, ohne das Meßergebnis zu beeinflussen. Da es sich bei den Untersuchungen in erster Linie um die Bestimmung durchschnittlicher Elementgehalte im gesamten Probenmaterial handelte, dürfte das Schneiden oder Schleifen des Glasmaterials die Probe in ihrer Zusammensetzung nicht verändern (Homogenität des Glases vorausgesetzt). Ziel der Behandlung war die Mattierung der glatten und transparenten Oberflächen. Damit wird ein höherer Anteil der Laserenergie in das Material eingekoppelt, der Schwellenwert der Energie zur Laserablation sinkt. Flache Ampullengläser wurden mit einer feinen Trennscheibe schwach angeschliffen. Die Flachglasplatten bzw. Würfel (Kalibrierproben) wurden mit einer Diamantsäge zerschnitten und an der matten Schnittfläche ablatiert. Die Untersuchungen wurden sowohl mit  $\lambda = 266 \text{ nm}$  als mit  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  durchgeführt.

Durch die Untersuchung gleicher Glasproben mit LA-ICP-MS vor und nach mechanischer Behandlung wurde der Einfluß auf die Meßergebnisse geprüft. Zur Bewertung wurden die RSC aller geprüften Elemente unbehandelter und mattierter Proben bei Wellenlängen von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  und  $\lambda = 266 \text{ nm}$  berechnet.

Die Bestimmung von Elementgehalten in Glas mit Laserablation bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  führte bei Natron-Kalk-Gläsern und Borosilikatgläsern zu identischen Ergebnissen. Die ermittelten RSC waren sowohl bei angeschliffenen als auch bei glatten Oberflächen gleich. Eine Probenvorbehandlung war zu keinem Zeitpunkt notwendig, weil die zur Verfügung stehende Laserenergie jederzeit ausreichte, um Ablation stattfinden zu lassen. Auch die Laserablation von konkaven Oberflächen, wie sie bei Glasampullen, Infusionsflaschen und zahlreichen Laborgläsern zu finden sind, war jederzeit möglich.

Das ebenfalls eingesetzte Bleiglas zeigte ähnlich gutes Ablationsverhalten. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Resultaten wichen die Ergebnisse der behandelten und unbehandelten Probe von einander ab.

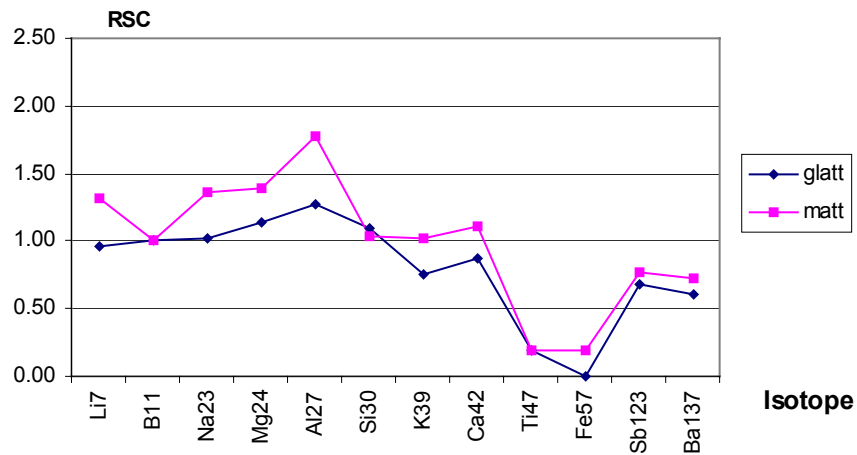


Abbildung 16: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes BCR,  $\lambda = 1064$  nm

Die Abbildung zeigt die berechneten RSC aller gemessenen Elemente für glattes und mattiertes Bleiglas (BCR) bei einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 1064$  nm. Die RSC-Linien verlaufen weitestgehend parallel, d.h. zu niedrige Gehalte an Barium oder Strontium werden sowohl mit der unbehandelten als auch mit der geschliffenen Probe ermittelt. Die Ergebnisse der Messungen der glatten Probe liegen jedoch deutlich näher an den zertifizierten Werten ( $RSC \approx 1$ ) als die Resultate der geschnittenen bzw. geschliffenen Probe. Die niedrigen RSC-Werte der Isotope  $^{47}\text{Ti}$  sowie  $^{57}\text{Fe}$  sind mit dem Unterschreiten der Bestimmungsgrenze zu erklären. LA-Untersuchungen von BCR im IR-Bereich sollten folglich nicht an geschliffenen oder geschnittenen Proben erfolgen.

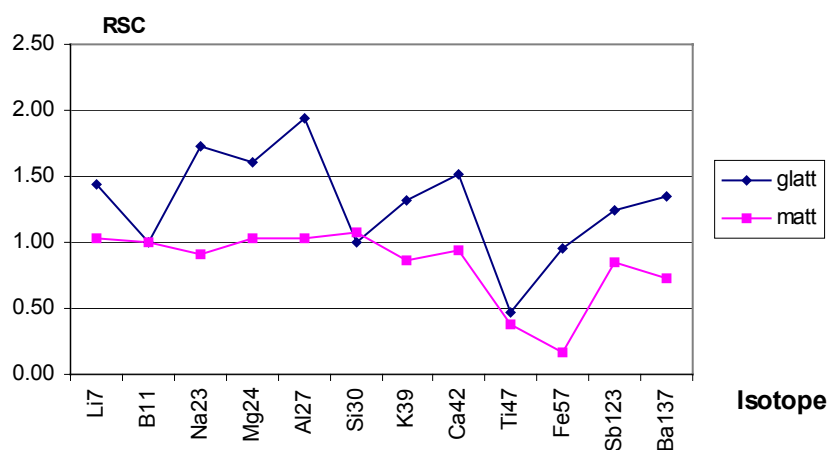


Abbildung 17: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes BCR,  $\lambda = 266$  nm

Im direkten Vergleich der RSC-Werte des BCR-Glases liegen die gemessenen Elementkonzentrationen der mattierte Probe unter  $\lambda = 266$  nm näher an den Referenzwerten. Die Resultate der unbehandelten Probe weichen dagegen stärker von den Sollwerten ab. Bleiglas sollte für die LA-Untersuchungen im UV-Bereich grundsätzlich angeschliffen oder geschnitten werden. Die Plasmazündung wird so erleichtert und die Richtigkeit der Messungen verbessert.

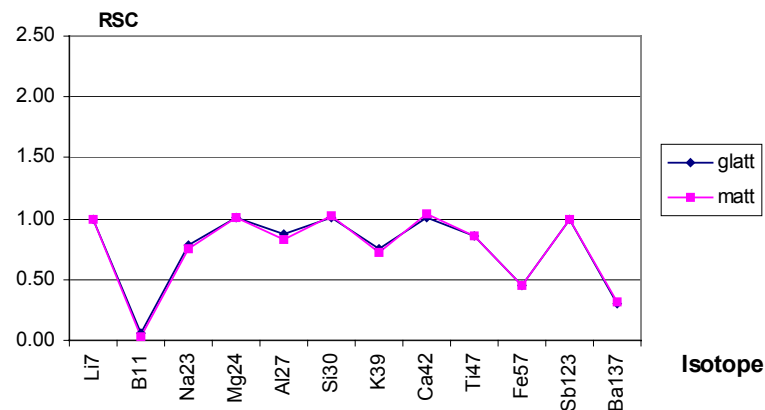


Abbildung 18: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes TSG,  $\lambda = 266$  nm

Die LA-Messungen von Natron-Kalk-Glas (TSG) bei  $\lambda = 266$  nm führten für beide Proben (unbehandelt/angeschliffen) zu identischen RSC-Daten. Die niedrigen Werte für  $^{11}\text{B}$ ,  $^{57}\text{Fe}$  und  $^{137}\text{Ba}$  werden durch Unterschreiten der Bestimmungsgrenze verursacht. Das eingesetzte Glas konnte sowohl mit seiner ursprünglichen glatten, als auch mit einer mattierte Oberfläche untersucht werden, ohne daß die Richtigkeit durch die Oberflächenbehandlung beeinflusst wurde.

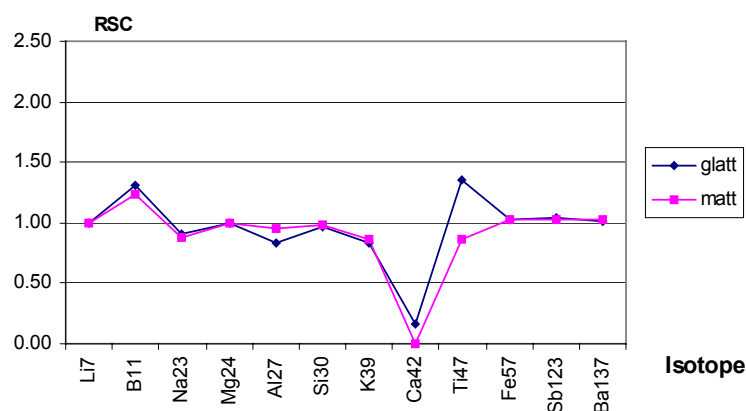


Abbildung 19: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes DRN,  $\lambda = 266$  nm

Auch das geprüfte Borosilikatglas (DRN) ließ sich sowohl unbehandelt als auch geschnitten ohne signifikante Beeinflussung der Richtigkeit mit Laserablation bei  $\lambda = 266$  nm quantitativ bestimmen. Die Bestimmung von  $^{42}\text{Ca}$  unterschritt die Bestimmungsgrenze. Die Grafik zeigt für beide untersuchten Proben (glatt/geschnitten) einen fast identischen Kurvenverlauf. Borosilikatglas ließ sich mit LA-ICP-MS sowohl oberflächenbehandelt als auch im ursprünglichen Zustand ohne gravierende Beeinflussung der Richtigkeit quantifizieren, sofern die gewählte Laserenergie für die Zündung eines Plasmas ausreichend war.

Zusammenfassend wurde festgestellt, daß sich Borosilikat- und Natron-Kalk-Gläser ohne signifikante Beeinflussung der Richtigkeit sowohl im ursprünglichen Zustand als auch nach mechanischer Oberflächenbehandlung richtig quantifizieren lassen. Unbehandeltes und geschnittenes Bleiglas zeigte bei den eingesetzten Wellenlängen unterschiedliches Verhalten. So lagen die Meßergebnisse der mattierten Probe im UV-Bereich näher an den Referenzwerten, während die Ablation der unbehandelten Probe im IR-Bereich zu besseren Ergebnissen führte. Nach diesen Ergebnissen wurden künftig alle Gläser im IR-Bereich ohne Vorbehandlung ablatiert. Die Laserablation im UV-Bereich wurde dagegen grundsätzlich an mattierten Oberflächen durchgeführt, um Ablation und Plasmazündung zu erleichtern.

#### 3.2.5.9 Einfluß von Probenpositionierung und Ablationsstrategie

In den letzten Kapiteln wurde verdeutlicht, welche Bedeutung die Wahl der optimalen Laserparameter und die Fokussierung des Laserstrahls für die Qualität der Messungen hat. Selbst unter idealen Meßbedingungen läßt sich der direkte Einfluß des Analytikers auf das Meßergebnis nicht völlig unterdrücken, da jede Probe vor einem Meßzyklus neu positioniert werden muß. Neben der Fokussierung spielen die Fixierung der Probe und die Ausrichtung der Probenoberfläche gegenüber dem Laserstrahl eine Rolle.

Die Fixierung von würfelförmigen oder plättchenartigen Proben auf dem Probentisch wirft keine Probleme auf. In der Regel verhindert das Eigengewicht des Materials ein Verrutschen während einer Ablationsserie. Wird eine Vielzahl von Kratern geschossen, vorzugsweise im Randbereich leichter Proben, kann das Material in einer Art Schraubzwinde mit Hilfe von drei Rändelschrauben stabilisiert werden. Die Fixierung von dünnen Proben oder schmalwandigen Glasbruchstücken bereitet anfangs Schwierigkeiten, da die Proben unter dem Druck der Schrauben oder durch Laserbeschuß während der Messungen zersprangen. Ein praktischer Ansatz war die Verwendung von handelsüblichem Tesafilm<sup>®</sup>, der jeweils an den Probenenden zur

Fixierung eingesetzt wurde oder doppelt gelegt den Probenboden auf dem Probenhalter befestigte. Der Beschuß von schrägen Schnittflächen, Wandwölbungen (z.B. bei konkaven Ampullen) oder unregelmäßig Oberflächen (z.B. Bruchkanten) führte in der Regel zu stark streuenden Meßwerten. Kraterform und -tiefe waren unregelmäßig, zeitweise war keine Plasmazündung möglich. Aus diesen Gründen wurden die Proben grundsätzlich waagrecht ausgerichtet, so daß der Laserstrahl senkrecht auf die Probenoberfläche auftreffen konnte.

### 3.2.6 Kalibrationen mit LA-ICP-MS

#### 3.2.6.1 Glasstandards zur Kalibration mit LA-ICP-MS

Die Kalibration des LA-ICP-MS-Verfahrens für Glasproben wurde mit zertifizierten Glasstandards durchgeführt. Im einzelnen wurden folgende Standards eingesetzt:

Tabelle 16: Glasstandards zur Kalibration mit LA-ICP-MS

Glasstandard Bezeichnung	Glasart	Bezug	Zusammensetzung [g/100 g]*
DURAN® (DRN)	Borosilikatglas	SCHOTT-Rohrglas, Bayreuth	<b>SiO<sub>2</sub></b> (80.39); <b>B<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> (12.94); <b>Na<sub>2</sub>O</b> (3.25); <b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> (2.18); K <sub>2</sub> O (1.01); BaO (<0.05); Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (<0.02); TiO <sub>2</sub> (<0.02); ZrO <sub>2</sub> (<0.02)
FIOLAX® (FLX)	Borosilikatglas	SCHOTT-Rohrglas, Bayreuth	<b>SiO<sub>2</sub></b> (75.37); <b>B<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> (9.45); <b>Na<sub>2</sub>O</b> (6.15); <b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> (5.2); BaO (1.0); CaO (0.35); MgO (0.06); K <sub>2</sub> O (0.35); Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (0.02)
Torgauer Spezial Glas (TSG)	Natron-Kalk-Glas	VEB Spezialglaswerk, Weißwasser	<b>SiO<sub>2</sub></b> (71.91); <b>Na<sub>2</sub>O</b> (14.68); <b>CaO</b> (6.56); <b>MgO</b> (4.45); <b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> (1.16); K <sub>2</sub> O (0.66); Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (0.11); TiO <sub>2</sub> (0.04)
BCR 126 A (BCR)	Bleiglas	Commission of the EC, Community Bureau of Reference	<b>SiO<sub>2</sub></b> (57.80); <b>PbO</b> (23.98); <b>K<sub>2</sub>O</b> (10.0); <b>Na<sub>2</sub>O</b> (3.58); CaO (1.04); BaO (1.04); ZnO (1.02); MgO (0.51); Li <sub>2</sub> O (0.50); Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (0.29); Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (0.13); Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (0.006);

\* Angaben in absteigender Reihenfolge, Bestandteile > 1.1 g/100g fett hervorgehoben

#### 3.2.6.2 Vorbehandlung des Referenzmaterials

Die Glasstandards lagen in Plattenform mit einer Kantenlänge von 10 x 10 cm und einer Dicke von 10 mm vor. Die Probenkammer des Laserablation-Systems hatte einen

Innendurchmesser von ca. 6 cm, der Probenhalter konnte Proben der Dimension 3 x 3 cm aufnehmen. Zur besseren Handhabung wurden die Glasplatten mit einer Diamantsäge in Würfel gleicher Kantenlänge geschnitten (ca. 10 mm). Die ideale Positionierung in der Probenkammer war damit jederzeit möglich.

Vor jeder Bestimmung wurden die Glaswürfel ca. 10 sec mit Methanol gespült und mit einem flusenfreien Papiertuch getrocknet. Bei der Positionierung der Proben wurde darauf geachtet, daß eventuelle Beschädigungen des Materials (Sprünge, Risse, Verwerfungen, Bläschen) nicht mit dem Laser beschossen wurden, um Einflüsse der Oberfläche weitestgehend auszuschließen.

### 3.2.6.3 Kalibrationen mit $\lambda=1064$ nm und $\lambda=266$ nm

Für jedes zu bestimmende Element wurde eine externe Kalibration durchgeführt. Nach Auswahl der für die massenspektrometrische Bestimmung günstigsten Isotope (Abwägung Interferenz gegen Häufigkeit) wurden Kalibrationen unter den Laserwellenlängen  $\lambda = 1064$  nm und  $\lambda = 266$  nm für folgende Isotope aufgestellt:

$^7\text{Li}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{28}\text{Si}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{30}\text{Si}$ ,  $^{39}\text{K}$ ,  $^{42}\text{Ca}$ ,  $^{47}\text{Ti}$ ,  $^{57}\text{Fe}$ ,  $^{90}\text{Zr}$ ,  $^{123}\text{Sb}$ ,  $^{137}\text{Ba}$

Beispielhaft werden hier die Kalibrationen für  $^{23}\text{Na}$  aus der Gruppe der Mengenelemente,  $^{30}\text{Si}$  als Matrixbaustein und  $^{137}\text{Ba}$  als Vertreter von Minorkomponenten aufgeführt. Die Ergebnisse der Kalibrationen der restlichen Isotope sind zusammenfassend tabellarisch gezeigt.

#### 3.2.6.3.1 *LA-ICP-MS: $^{23}\text{Na}$ - Kalibration*

Tabelle 17: Kalibrationskennzahlen für  $^{23}\text{Na}$  mit LA-ICP-MS,  $\lambda=1064$  und 266 nm

Parameter	Kürzel	$\lambda = 1064$ nm	$\lambda = 266$ nm
gemessenes Isotop	$^{30}\text{Si}$		
Anzahl Meßpunkte	n	4	4
Steigung $\pm$ sdv	$a_1$	$5230,4 \pm 256,31$	$6142,6 \pm 347,7$
Ordinatenschnittpunkt $\pm$ sdv	y [x=0]	2835,4	$-1526,3 \pm 8445,2$
Rest-Standardabweichung	sdv ( $y_c$ )	2369,1	3214,2
Verfahrens-Standardabweichung	sdv ( $x_0$ )	0,453	0,523
Korrelationskoeffizient	r	0,998	0,997

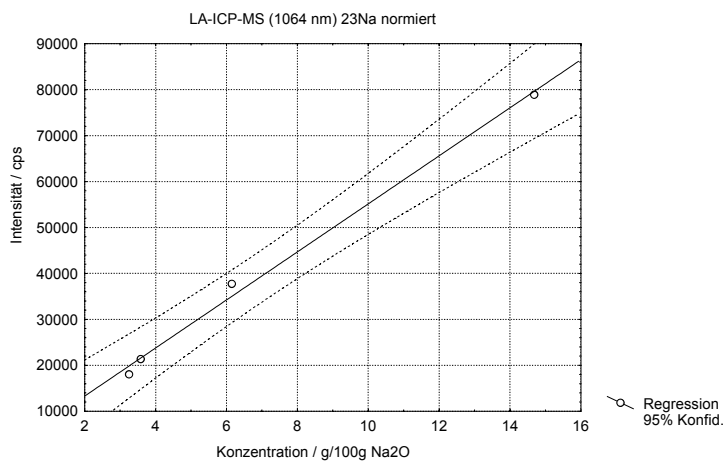


Abbildung 20:  $^{23}\text{Na}$ -Kalibration, LA-ICP-MS,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

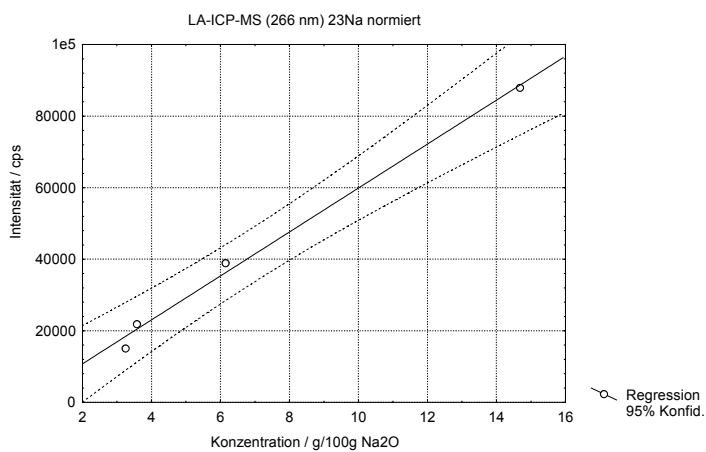


Abbildung 21:  $^{23}\text{Na}$ -Kalibration, LA-ICP-MS,  $\lambda = 266 \text{ nm}$

### 3.2.6.3.2 LA-ICP-MS: $^{30}\text{Si}$ -Kalibration

Tabelle 18: Kalibrationskennzahlen für  $^{30}\text{Si}$  mit LA-ICP-MS,  $\lambda=1064$  und  $266 \text{ nm}$

Parameter	Kürzel	$\lambda = 1064 \text{ nm}$	$\lambda = 266 \text{ nm}$
gemessenes Isotop	$^{30}\text{Si}$		
Anzahl Meßpunkte	n	5	5
Steigung $\pm \text{sdv}$	$a_1$	$29,7 \pm 0,25$	$27,2 \pm 0,39$
Ordinatenschnittpunkt $\pm \text{sdv}$	y [x=0]	$-6,03 \pm 38,29$	$8,87 \pm 59,4$
Rest-Standardabweichung	sdv ( $y_c$ )	16,7	25,9
Verfahrens-Standardabweichung	sdv ( $x_0$ )	0,562	0,954
Korrelationskoeffizient	r	0,999	0,999

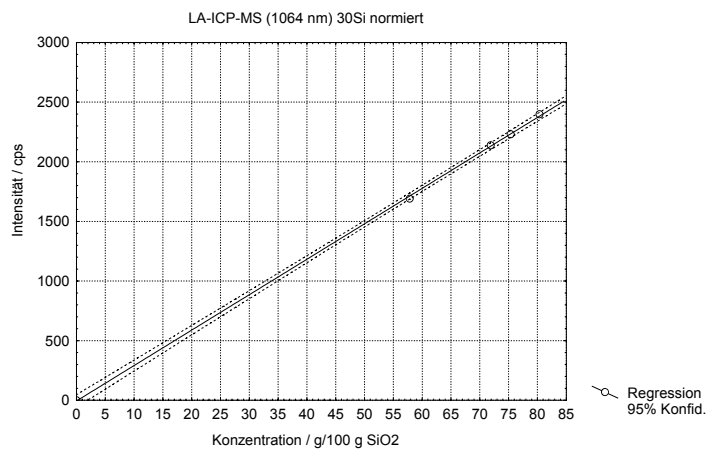


Abbildung 22:  $^{30}\text{Si}$ -Kalibration, LA-ICP-MS,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

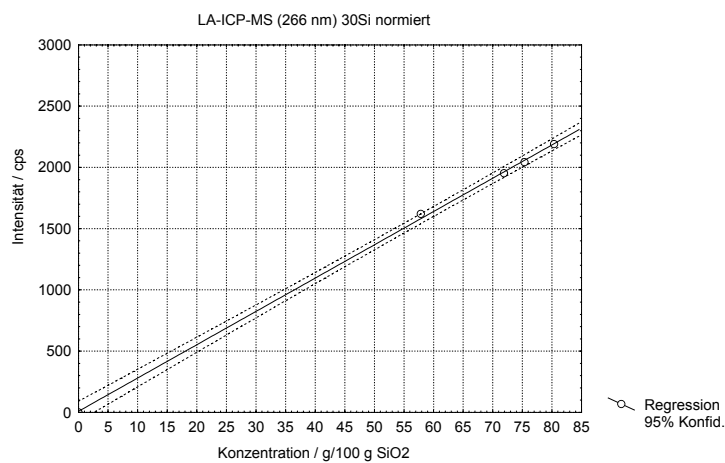


Abbildung 23:  $^{30}\text{Si}$ -Kalibration, LA-ICP-MS,  $\lambda = 266 \text{ nm}$

### 3.2.6.3.3 LA-ICP-MS: $^{137}\text{Ba}$ -Kalibration

Tabelle 19: Kalibrationskennzahlen für  $^{137}\text{Ba}$  mit LA-ICP-MS,  $\lambda=1064$  und  $266 \text{ nm}$

Parameter	Kürzel	$\lambda = 1064 \text{ nm}$	$\lambda = 266 \text{ nm}$
gemessenes Isotop	$^{30}\text{Si}$		
Anzahl Meßpunkte	n	4	4
Steigung $\pm$ sdv	$a_1$	$8085,5 \pm 116,6$	$6443,9 \pm 123,8$
Ordinatenschnittpunkt $\pm$ sdv	y [x=0]	$169,9 \pm 1568,4$	$-205,2 \pm 1665,8$
Rest-Standardabweichung	sdv ( $y_c$ )	299,5	317,9
Verfahrens-Standardabweichung	sdv ( $x_0$ )	0,037	0,049
Korrelationskoeffizient	r	0,999	0,999



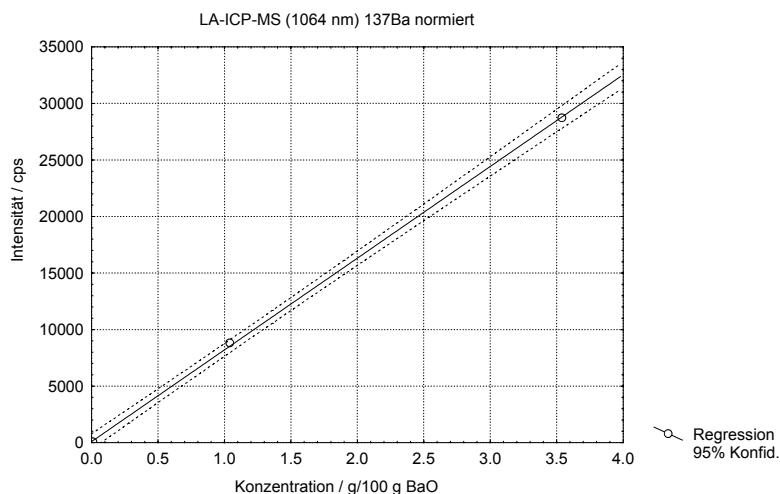


Abbildung 24:  $^{137}\text{Ba}$ -Kalibration, LA-ICP-MS,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

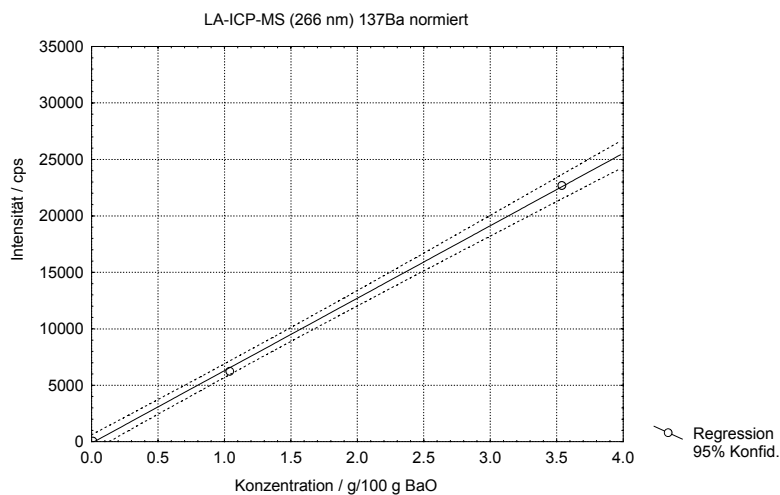


Abbildung 25:  $^{137}\text{Ba}$ -Kalibration, LA-ICP-MS,  $\lambda = 266 \text{ nm}$

#### 3.2.6.3.4 Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit $\lambda=1064 \text{ nm}$

Tabelle 20: Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit  $\lambda=1064 \text{ nm}$

Kürzel	$^7\text{Li}$	$^{11}\text{B}$	$^{24}\text{Mg}$	$^{27}\text{Al}$	$^{39}\text{K}$	$^{42}\text{Ca}$		$^{57}\text{Fe}$	$^{90}\text{Zr}$	$^{123}\text{Sb}$
n	3	4	4	4	4	4	3	4	3	3
$a_1$	1066,2 $\pm 7,2$	60,8 $\pm 0,65$	2724,9 $\pm 34,63$	2856,9 $\pm 144,8$	11220 $\pm 55,3$	69,9 $\pm 1,46$	775,7 $\pm 209,2$	447,3 $\pm 70,4$	91410,9 $\pm 32726$	10991 $\pm 134,2$
y [x=0]	-2,0 $\pm 12,9$	-0,9 $\pm 15,9$	125,7 $\pm 226,5$	342,0 $\pm 1217$	-812,8 $\pm 814,4$	13,7 $\pm 14,19$	-1,8 $\pm 46,5$	0,1 $\pm 8,8$	-265,4 $\pm 3101,9$	17,6 $\pm 142,2$
sdv ( $y_c$ )	2,9	7,7	128,4	548,9	447,8	7,7	7,6	1,223	557,7	30,6
sdv ( $x_0$ )	0,003	0,127	0,047	0,192	0,040	0,111	0,010	0,003	0,006	0,003
r	1,000	0,999	0,999	0,997	1,000	0,999	0,966	0,9879	0,942	0,999

### 3.2.6.3.5 Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit $\lambda=266$ nm

Tabelle 21: Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit  $\lambda=266$  nm

Kürzel	<sup>7</sup> Li	<sup>11</sup> B	<sup>24</sup> Mg	<sup>27</sup> Al	<sup>39</sup> K	<sup>42</sup> Ca	<sup>47</sup> Ti	<sup>57</sup> Fe	<sup>90</sup> Zr	<sup>123</sup> Sb
n	3	4	4	4	4	4	3	4	3	3
a <sub>1</sub>	1020,6 ± 8,3	60,8 ± 0,20	2708,2 ± 32,9	3205,2 ± 60,6	10534 ± 149,1	69,4 ± 1,6	612,8 ± 41,7	389,5 ± 3,2	13465,9 ± 2570,2	7064,3 ± 266,3
y [x=0]	-2,3 ± 15,0	-1,9 ± 4,6	107,3 ± 214,9	-185,6 ± 509,7	-1574,8 ± 2194	0,15 ± 15,1	-0,7 ± 4,2	-1,3 ± 0,5	20,6 ± 243,6	-45,6 ± 282,1
sdv (y <sub>c</sub> )	3,3	2,2	121,8	229,8	1206,6	8,2	1,5	0,3	43,8	60,7
sdv (x <sub>0</sub> )	0,003	0,037	0,045	0,072	0,115	0,119	0,002	0,001	0,003	0,009
r	1,000	1,000	0,999	0,999	0,999	0,999	0,995	0,999	0,982	0,999

### 3.2.7 Meßergebnisse mit LA-ICP-MS, statische Signale

Mit den in Kapitel 3.2.6 für das LA-ICP-MS-Verfahren erstellten Kalibrationen bei  $\lambda = 1064$  nm und  $\lambda = 266$  nm wurden Glasproben verschiedenen Typs und Verwendungszwecks untersucht. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die untersuchten Materialien:

Tabelle 22: Eingesetzte Glasproben zur Untersuchung mit LA-ICP-MS

Art	Typ	Einsatz	Vorbehandlung
Ampulle	Weißglas	Abfüllung von Glucosteril® 40 %	Erhalt von Glasscherben zur Untersuchung durch Ausfrieren
Ampulle	Braunglas	Abfüllung von Diazepam® 5 ml	Erhalt von Glasscherben zur Untersuchung durch Ausfrieren
Infusionsflasche	Weißglas	Isotonische NaCl-Lösung 0,9 %	Erhalt von Glasscherben zur Untersuchung durch Ausfrieren
Schütteltrichter	Braunglas	Laborglas	Glasbruch
Meßzylinder	Weißglas	Laborglas	Glasbruch
Referenzmaterial	Borosilikatglas	Qualitätssicherung	Zuschnitt zu Würfeln, (Diamantsäge)
Referenzmaterial	Natron-Kalk-Glas	Qualitätssicherung	Zuschnitt zu Würfeln, (Diamantsäge)
Referenzmaterial	Bleiglas	Qualitätssicherung	Zuschnitt zu Würfeln, (Diamantsäge)

Die durch LA-ICP-MS ermittelten Elementgehalte der Proben wurden zur Beurteilung mit den Ergebnissen nach Säureaufschluß verglichen. Die Ergebnisse der LA-Untersuchungen an Referenzstandards konnten sowohl mit den zertifizierten Werten, als auch mit den Resultaten nach Säureaufschluß verglichen werden.

Der SiO<sub>2</sub>-Gehalt nach Säureaufschluß wurde durch Differenzbildung nach folgender Gleichung errechnet (Verlust des Siliziums als SiO<sub>4</sub>):

$$c(\text{SiO}_2) = 100 - \left[ c(\text{K}_2\text{O}) + c(\text{Na}_2\text{O}) + c(\text{Al}_2\text{O}_3) + c(\text{CaO}) + c(\text{BaO}) + c(\text{MgO}) + c(\text{B}_2\text{O}_3) + c(\text{Li}_2\text{O}) + c(\text{TiO}_2) + c(\text{Fe}_2\text{O}_3) + c(\text{Sb}_2\text{O}_3) + c(\text{ZrO}_2) \right] \text{ g/100 g}$$

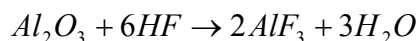
Gleichung 4: Berechnung des SiO<sub>2</sub>-Gehalts für Aufschlußproben

Tabelle 23: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Braunglas-Ampulle (λ = 1064 u. 266 nm)

Oxid	LA - ICP - MS λ = 1064 nm		LA - ICP - MS λ = 266 nm		ICP - MS nach Aufschluß	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	69,98	± 3,454	65,54	± 0,455	70,20	± 2,355
K <sub>2</sub> O	0,81	± 0,139	1,20	± 0,231	1,47	± 0,81
Na <sub>2</sub> O	6,46	± 1,278	7,22	± 0,788	6,537	± 1,278
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	6,32	± 2,818	5,82	± 0,232	1,10	± 0,042
CaO	0,97	± 0,250	0,43	± 0,250	< 0,157	
BaO	2,02	± 0,084	1,22	± 0,101	2,95	± 0,026
MgO	0,03	± 0,056	0,04	± 0,095	0,007	± 0,007
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,58	± 0,194	9,20	± 0,179	11,09	± 0,059
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,0010		< 0,00016	
TiO <sub>2</sub>	2,12	± 2,875	3,90	± 0,013	0,103	± 0,005
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,45	± 0,603	0,55	± 0,011	0,775	± 0,104
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,00007		< 0,0011	
ZrO <sub>2</sub>	0,04	± 0,002	0,05	± 0,020	0,07	± 0,024

Die Auswertung der in Tabelle 23 gezeigten Werte der Untersuchung mit Laserablation ( $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ;  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ) sowie nach Aufschluß führt zu einer Zuordnung in die Gruppe der Borosilikatgläser. Der Gehalt an Siliziumdioxid wird mit etwa 70 g/100 g ermittelt. Die Braunfärbung des Glases wird in der Regel erreicht durch Zusatz von Eisen- und Titanoxiden [46].

Auffällig sind deutliche Unterschiede der Ergebnisse für Aluminium und Titan. Grundsätzlich ist in Borosilikatgläsern ein Anteil an Aluminiumoxid von etwa 2 - 7 % zu erwarten [46]. Der niedrige Gehalt nach Aufschluß von  $c = 1,1 \text{ g/100 g}$  an Aluminiumoxid gegenüber annähernd 6 g/100g aus den Laserablation-Bestimmungen sowie 0,1 g/100 g nach Aufschluß an Titandioxid gegenüber  $< 2 \text{ g/100 g}$  nach Laserablation läßt Zweifel an der Richtigkeit des Aufschlußergebnisses zu. In der Tat wurde nach dem Aufschluß eine opake, schlierenartige Trübung der sonst klaren Säurelösungen beobachtet, die zunächst nicht gedeutet werden konnten. Daneben wurde ein plättchenförmiger (ca.  $1 \text{ mm}^2$ ), mattweißer Niederschlag in sehr geringer Menge festgestellt. Nach  $> 24$ stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur ( $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ ) lösten sich diese Schlieren teilweise, jedoch nicht vollständig auf. Es wird vermutet, daß der Aufschluß des Braunglases nicht vollständig war. Insbesondere für Aluminiumoxid unter Flußsäure-Einwirkung wird angenommen, daß ein Aufschluß nicht vollständig sein könnte und es zu einer Bildung schwerlöslicher Aluminium-Trifluoride kommt [141]. Diese Reaktion würde unweigerlich zu einem geringeren Anteil solvatisierter, freier Aluminiumionen und damit zu fehlerhaften Meßergebnissen führen. Eine denkbare Reaktion könnte wie folgt ablaufen:



Gleichung 5: Reaktion von Aluminiumoxid unter Flußsäure

Titan dürfte nach Aufschluß in seiner beständigsten Oxidationsstufe +4 vorliegen. Nach Jander, Blasius [105] treten in wäßriger Lösung stets Hydroxokationen auf (z.B.  $[\text{Ti}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  oder  $[\text{Ti}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ ), deren Zusammensetzung stark pH-abhängig ist. Titanoxidhydrat ist im gealterten Zustand in Säuren schwer löslich. Dieses Verhalten könnte auch hier die relativ niedrigen Werte nach Aufschluß erklären.

Tabelle 24: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Weißglas-Ampulle ( $\lambda = 1064$  u.  $266$  nm)

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064$ nm		LA - ICP - MS $\lambda = 266$ nm		ICP - MS nach Aufschluß	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	74,69	± 1,501	76,18	± 0,645	74,84	± 0,607
K <sub>2</sub> O	0,09	± 0,087	0,11	± 0,248	0,09	± 0,023
Na <sub>2</sub> O	6,84	± 0,388	5,81	± 0,864	6,80	± 0,185
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7,48	± 0,528	5,29	± 0,314	0,55	± 0,091
CaO	1,77	± 0,136	1,23	± 0,237	1,25	± 0,234
BaO	0,50	± 0,083	0,50	± 0,117	0,44	± 0,017
MgO	0,02	± 0,100	0,03	± 0,095	< 0,0006	
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,38	± 0,224	11,15	± 0,386	10,76	± 0,015
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,0010		< 0,00016	
TiO <sub>2</sub>	0,03	± 0,001	0,05	± 0,018	0,041	± 0,005
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,01	± 0,005	0,03	± 0,002	0,038	± 0,008
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,00007		< 0,0011	
ZrO <sub>2</sub>	0,03	± 0,002	0,01	± 0,007	0,04	± 0,029

Die ermittelten Werte der Untersuchung mit Laserablation ( $\lambda = 1064$  nm;  $\lambda = 266$  nm) sowie nach Aufschluß führen zu einer Einteilung des Ampullenglases in die Gruppe der erdalkalihaltigen Borosilikatgläser. Anhand der Leitelemente Silizium, Natrium, Bor, Aluminium sowie Calcium ähnelt es in seiner Charakteristik dem Fiolax®-Glas.

Die Ergebnisse der Laserablation-Messungen unter zwei verschiedenen Wellenlängen zeigen außer für Aluminium keine großen Abweichungen von den Ergebnissen nach Aufschluß. Leicht erhöhte Gehalte werden unter  $\lambda = 266$  nm für die Elemente Silizium und Titan ermittelt, während der Gehalt an Natrium etwas zu gering ausfällt. Unter  $\lambda = 1064$  nm fallen die Aluminium- und Calciumgehalte geringfügig höher aus. Magnesium ist nach Aufschluß nicht nachweisbar, während die Laserablation auf beiden Massen ( $m/z = 24$  und  $26$ ) ein quantitatives Ergebnis für Magnesium liefert.

Auffällig ist auch hier der signifikante Unterschied zwischen Aufschluß- und Laserablation-Ergebnis für Aluminium. Wie zuvor schon erläutert, wird auch für das Ampullenglas ein nicht vollständiger Aufschluß bzw. die Bildung schwerlöslicher Aluminiumverbindungen für möglich gehalten. Parallel zu den oben beschriebenen Beobachtungen waren die Aufschlußlösungen gleichfalls nicht ganz frei von weißlichen Niederschlägen in geringer

Menge. Da alle weiteren geprüften Isotope keine sichtbaren Unterschiede hinsichtlich ihres festgestellten Gehalts im Glas zeigen, liegt die Vermutung nahe, daß der aufgetretene Niederschlag hauptsächlich auf Aluminium zurückzuführen ist.

Tabelle 25: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Infusionsflasche ( $\lambda = 1064$  u.  $266$  nm)

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064$ nm		LA - ICP - MS $\lambda = 266$ nm		ICP - MS nach Aufschluß	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	68,14	± 1,171	68,43	± 0,741	68,098	± 0,380
K <sub>2</sub> O	2,51	± 0,086	2,33	± 0,222	2,16	± 0,175
Na <sub>2</sub> O	8,76	± 0,240	6,97	± 0,797	4,375	± 0,010
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	6,46	± 0,319	6,60	± 0,418	0,85	± 0,063
CaO	0,54	± 0,068	0,46	± 0,248	< 0,157	
BaO	1,89	± 0,103	1,68	± 0,119	1,611	± 0,026
MgO	0,01	± 0,100	0,01	± 0,096	0,003	± 0,005
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	13,86	± 0,335	13,50	± 0,407	15,88	± 0,024
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,0010		0,007	± 0,003
TiO <sub>2</sub>	0,04	± 0,001	0,04	± 0,018	0,21	± 0,018
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,02	± 0,004	0,02	± 0,002	0,14	± 0,010
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,00007		0,08	± 0,023
ZrO <sub>2</sub>	0,02	± 0,001	0,02	± 0,007	0,148	± 0,023

Die untersuchte Infusionsflasche wird nach den in Tabelle 25 gezeigten Werten der Laserablation ( $\lambda = 1064$  nm;  $\lambda = 266$  nm) und nach Aufschluß ebenfalls in die Gruppe der Borosilikatgläser eingeordnet. Ein recht hoher Borsäureanteil von ca. 14 % sowie die typischen Gehalte von etwa 70 - 80 % Siliziumdioxid und Anteilen an Aluminium-, Natrium- und Calciumoxiden charakterisieren dieses Glas.

Die durch Laserablation und Aufschluß erhaltenen Werte stimmen größtenteils gut überein, Abweichungen werden nur bei Calcium- und Aluminiumgehalten festgestellt. Die Problematik beim Aufschluß von Aluminium wurde a.a.O. bereits diskutiert, wobei auch in diesem Fall geringe Niederschläge festgestellt werden konnten. Die durch Laserablation erhaltenen Calciumgehalte liegen bei ca. 0,5 %, während Calcium nach Aufschluß nicht nachgewiesen werden konnte. Als Erklärung könnten schlechte Empfindlichkeit des Detektors (hohes Grundrauschen durch z.B. verschmutzte Ionenquelle) oder Interferenzen durch Molekülonen der Matrix auf den Massen  $m/z = 42$  und  $44$  dienen.

Darauf deutet auch die recht hohe Nachweisgrenze bei Calcium hin.

Tabelle 26: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Schütteltrichter ( $\lambda = 1064$  u.  $266$  nm)

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064$ nm		LA - ICP - MS $\lambda = 266$ nm		ICP - MS nach Aufschluß	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	78,27	± 1,598	78,87	± 0,761	78,56	± 0,298
K <sub>2</sub> O	0,63	± 0,085	0,65	± 0,239	0,78	± 0,073
Na <sub>2</sub> O	3,71	± 0,283	3,73	± 1,039	3,79	± 0,005
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,95	± 0,489	2,25	± 0,140	0,12	± 0,132
CaO	1,31	± 0,944	0,06	± 0,260	< 0,157	
BaO	0,01	± 0,097	< 0,00009		0,005	± 0,010
MgO	0,03	± 0,103	0,01	± 0,096	< 0,00006	
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	14,94	± 0,729	15,10	± 0,428	13,85	± 0,02
Li <sub>2</sub> O	0,004	± 0,006	< 0,0010		< 0,00002	
TiO <sub>2</sub>	0,03	± 0,002	0,03	± 0,018	0,03	± 0,011
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,02	± 0,004	0,02	± 0,002	0,01	± 0,010
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,00007		< 0,0011	
ZrO <sub>2</sub>	0,03	± 0,003	0,03	± 0,012	0,03	± 0,037

Die in Tabelle 26 gezeigten Werte der Untersuchungen an einem Braunglas-Schütteltrichter mit Laserablation ( $\lambda = 1064$  nm;  $\lambda = 266$  nm) und durch Aufschluß zeigen bei allen Isotopen gute Übereinstimmung. Allein die Aluminiumbestimmung nach Aufschluß stimmt nicht mit den Werten der Laserablation überein. Wie in den vorgenannten Beispielen läßt sich das Glas anhand seiner Mengenelemente der Gruppe der Borosilikatgläser zuordnen. Aufgrund des Fehlens von bedeutenden Anteilen an Bariumoxid ähnelt das Glas in seiner Zusammensetzung dem Duran<sup>®</sup>-Glas. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Einsatzgebiet des Materials als Laborglas.

Auch in diesem Fall wurden geringe Niederschläge wie oben beschrieben nach Auffüllen der aufgeschlossenen Säurelösungen beobachtet. Demzufolge könnte ebenso wie bei der Braunglas-Ampulle und der Infusionsflasche ein nur teilweiser Aufschluß von Aluminiumoxid bzw. die Bildung von schwerlöslichen Aluminium-Trifluoriden die Bestimmung der richtigen Aluminiumkonzentration des Glases über die Aufschlußlösungen unmöglich machen.

Tabelle 27: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Meßzylinder ( $\lambda = 1064$  u.  $266$  nm)

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064$ nm		LA - ICP - MS $\lambda = 266$ nm		ICP - MS nach Aufschluß	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	80,78	± 1,442	79,25	± 0,623	79,85	± 0,257
K <sub>2</sub> O	0,57	± 0,085	0,56	± 0,241	0,67	± 0,067
Na <sub>2</sub> O	3,63	± 0,251	3,27	± 1,089	3,78	± 0,004
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,42	± 0,146	1,97	± 0,148	0,108	± 0,103
CaO	0,18	± 0,082	< 0,049		< 0,157	
BaO	0,01	± 0,103	< 0,00009		< 0,00006	
MgO	0,01	± 0,100	0,01	± 0,096	< 0,00006	
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	14,40	± 0,556	15,76	± 0,271	13,15	± 0,032
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,0010		< 0,00002	
TiO <sub>2</sub>	0,03	± 0,001	0,02	± 0,018	0,02	± 0,017
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,02	± 0,006	0,01	± 0,002	0,02	± 0,004
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,00007		< 0,0011	
ZrO <sub>2</sub>	0,02	± 0,001	0,02	± 0,007	0,02	± 0,03

Das geprüfte Glas läßt sich aufgrund der gezeigten Daten aus der Untersuchung mit Laserablation ( $\lambda = 1064$  nm;  $\lambda = 266$  nm) und Aufschluß als erdalkalifreies Borosilikatglas kennzeichnen. Es zeigt seiner Zusammensetzung nach große Ähnlichkeit mit einem Duran®-Glas.

Die geprüften Isotope der Laserablation-Messungen der zwei eingesetzten Wellenlängen zeigten miteinander als auch im Vergleich mit den Ergebnissen der Aufschlußlösungen gute Übereinstimmung. Wie in den vorgenannten Beispielen scheint auch hier der vollständige Aufschluß bzw. die völlige Erfassung aller Aluminiumionen nicht gelungen zu sein. Leichte Niederschläge der Aufschlußlösungen deuteten Unregelmäßigkeiten des Aufschlusses an. Da außer der Aluminiumbestimmung alle geprüften Elemente im Rahmen der Meßungenauigkeit gute Übereinstimmung zeigten, wird nur die Richtigkeit des Aufschlußergebnisses für Aluminiumoxid in Frage gestellt.



Tabelle 28: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, DRN,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ 

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064 \text{ nm}$		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	81,36	± 1,449	81,08	± 0,257	80,39	± 0,058
K <sub>2</sub> O	0,99	± 0,080	0,96	± 0,023	1,01	± 0,033
Na <sub>2</sub> O	3,43	± 0,216	3,31	± 0,023	3,25	± 0,049
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,43	± 0,188	0,39	± 0,038	2,18	± 0,014
CaO	0,11	± 0,071	0,24	± 0,035		
BaO	< 0,00012		< 0,00006		< 0,05	
MgO	< 0,00014		< 0,00006			
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	13,43	± 0,548	13,84	± 0,058	12,94	± 0,028
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,00002			
TiO <sub>2</sub>	0,03	± 0,002	0,04	± 0,001	< 0,02	
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,0046		< 0,0033		< 0,02	
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,0011			
ZrO <sub>2</sub>	< 0,00004		< 0,00001			

Die gezeigten Ergebnisse für Laserablation ( $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ) zeigen sehr gute Übereinstimmung mit den Aufschluß- und den zertifizierten Werten. Die Bestimmung der Glasart ist durch die Beurteilung der Konzentration an Silizium, Bor, Natrium und Aluminium eindeutig (Borosilikatglas).

Die bei den o.a. Proben diskutierten Unterschiede in der Bestimmung von Aluminium zeigten sich an diesem Referenzmaterial deutlich. Obwohl es ca. 2 % Aluminiumoxid enthält, konnte nach Aufschluß lediglich 20 % des eigentlichen Gehaltes ( $0,39 \pm 0,038 \text{ g/100g}$ ) wiedergefunden werden. Die möglichen Gründe sind schon ausführlich erläutert worden. Die Verwendung von Referenzmaterial führt indes zum Ergebnis, daß dieses Verfahren für die richtige, quantitative Bestimmung von Aluminium nicht geeignet ist. Es ist jedoch möglich, Aluminiumoxidgehalte im Prozentbereich qualitativ zu bestimmen.

Calcium wurde durch Laserablation im Vergleich mit dem Aufschlußverfahren nicht in demselben Maße detektiert. Obwohl hier keine zertifizierten Werte vorlagen, darf nicht ausgeschlossen werden, daß Calcium im Glas enthalten ist. Wie a.a.O. schon diskutiert, könnten für fehlerbehaftete Calciumbestimmungen in Säurelösungen Interferenzen durch Molekülonen der Matrix oder insgesamt eine geringe Empfindlichkeit des Detektors in

Frage kommen. Trotz der unterschiedlichen Meßergebnisse für Calciumoxid bleibt die Zuordnung des Glases eindeutig.

Tabelle 29: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, DRN,  $\lambda = 266$  nm

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 266$ nm		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	82,79	± 0,566	81,08	± 0,257	80,39	± 0,058
K <sub>2</sub> O	0,72	± 0,238	0,96	± 0,023	1,01	± 0,033
Na <sub>2</sub> O	2,36	± 1,178	3,31	± 0,023	3,25	± 0,049
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,42	± 0,201	0,39	± 0,038	2,18	± 0,014
CaO	< 0,027		0,24	± 0,035		
BaO	< 0,00012		< 0,00006		< 0,05	
MgO	0,02	± 0,095	< 0,00006			
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,97	± 0,218	13,84	± 0,058	12,94	± 0,028
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,00002			
TiO <sub>2</sub>	0,02	± 0,018	0,04	± 0,001	< 0,02	
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,01	± 0,002	< 0,0033		< 0,02	
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,0011			
ZrO <sub>2</sub>	0,02	± 0,007	< 0,00001			

Die Ergebnisse der Laserablation-Bestimmung mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 266$  nm führten zu vergleichbaren Ergebnissen. Die Zuordnung des Glases ist aufgrund der bestimmten Elementgehalte zweifelsfrei möglich. Bei diesem Probenmaterial wurde festgestellt, daß die Präzision bei der Bestimmung der Alkali-Elemente Natrium und Kalium schlechter wird, hingegen die restlichen Isotope mit einer gegenüber  $\lambda = 1064$  nm verbesserten Präzision ermittelt werden konnten.

Tabelle 30: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, FLX,  $\lambda = 1064$  nm

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064$ nm		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	74,44	± 1,392	77,79	± 0,459	75,37	± 0,311
K <sub>2</sub> O	0,31	± 0,087	0,18	± 0,023	0,35	± 0,018
Na <sub>2</sub> O	6,89	± 0,339	7,11	± 0,264	6,15	± 0,039
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5,00	± 0,307	0,81	± 0,038	5,20	± 0,043
CaO	0,56	± 0,140	< 0,157		0,35	± 0,027
BaO	3,51	± 0,187	3,12	± 0,007	3,54	± 0,192
MgO	0,08	± 0,099	0,03	± 0,005	0,063	± 0,005
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,15	± 0,300	10,40	± 0,076	9,45	± 0,205
Li <sub>2</sub> O	0,01	± 0,006	< 0,0002			±
TiO <sub>2</sub>	0,05	± 0,002	0,066	± 0,001		
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,03	± 0,004	< 0,0033			
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,01	± 0,001	0,023	± 0,016	0,019	± 0,002
ZrO <sub>2</sub>	0,01	± 0,001	0,02	± 0,029		±

Die Ergebnisse für Barium, Aluminium, Silizium und Kalium wurden unter  $\lambda = 1064$  nm richtig und mit akzeptabler Präzision bestimmt. Etwas höhere Gehalte gegenüber den zertifizierten Werten wurden für Natrium, Calcium und Bor gemessen. Eine eindeutige Zuordnung zur Gruppe der Borosilikatgläser ist auch hier gegeben. Gleichfalls tritt das Problem zu geringer Aluminiumkonzentrationen in den Aufschlußlösungen auf, die Wiederfindung liegt bei ca. 15 %. Da es sich um dieselbe Glasart wie bei Duran® handelt, liegen hier vermutlich vergleichbare Gründe vor.

Tabelle 31: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, FLX,  $\lambda = 266$  nm

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 266$ nm		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	74,67	± 0,890	77,79	± 0,459	75,37	± 0,311
K <sub>2</sub> O	0,33	± 0,244	0,18	± 0,023	0,35	± 0,018
Na <sub>2</sub> O	6,50	± 0,852	7,11	± 0,264	6,15	± 0,039
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5,26	± 0,240	0,81	± 0,038	5,20	± 0,043
CaO	0,27	± 0,254	< 0,157		0,35	± 0,027

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 266 \text{ nm}$		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
BaO	3,56	$\pm 0,159$	3,12	$\pm 0,007$	3,54	$\pm 0,192$
MgO	0,07	$\pm 0,095$	0,03	$\pm 0,005$	0,063	$\pm 0,005$
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,43	$\pm 0,168$	10,40	$\pm 0,076$	9,45	$\pm 0,205$
Li <sub>2</sub> O	0,01	$\pm 0,007$	< 0,0002			$\pm$
TiO <sub>2</sub>	0,05	$\pm 0,018$	0,066	$\pm 0,001$		
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,03	$\pm 0,002$	< 0,0033			
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,01	$\pm 0,020$	0,023	$\pm 0,016$	0,019	$\pm 0,002$
ZrO <sub>2</sub>	0,01	$\pm 0,006$	0,02	$\pm 0,029$		$\pm$

Die Ergebnisse der Untersuchungen unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  waren im Gegensatz zu denen unter  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  präziser und lagen näher am zertifizierten Wert. Lediglich bei den Messungen von Natrium, Kalium und Calcium war die Präzision schlechter. Mit dem angewendeten Verfahren kann die chemische Zusammensetzung von Fiolax®-Glas weitestgehend richtig und mit akzeptabler Präzision untersucht werden.

Tabelle 32: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, TSG,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064 \text{ nm}$		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	71,54	$\pm 1,510$	71,97	$\pm 1,036$	71,91	$\pm 0,18$
K <sub>2</sub> O	0,57	$\pm 0,088$	0,57	$\pm 0,045$	0,66	$\pm 0,12$
Na <sub>2</sub> O	14,70	$\pm 0,534$	14,74	$\pm 0,371$	14,68	$\pm 0,26$
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,04	$\pm 0,152$	1,63	$\pm 0,112$	1,16	$\pm 0,11$
CaO	6,66	$\pm 0,222$	6,29	$\pm 0,035$	6,56	$\pm 0,12$
BaO	< 0,00012		< 0,062			
MgO	4,53	$\pm 0,199$	4,34	$\pm 0,119$	4,45	$\pm 0,15$
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,055		0,13	$\pm 0,014$		
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,00016			
TiO <sub>2</sub>	0,03	$\pm 0,001$	0,035	$\pm 0,002$	0,035	$\pm 0,009$
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,06	$\pm 0,006$	0,135	$\pm 0,009$	0,11	$\pm 0,010$
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,0011			
ZrO <sub>2</sub>	< 0,00004		< 0,00001			

Wie die o.a. Tabelle zeigt, ließ sich die Zusammensetzung des Torgauer Spezialglases als typischer Vertreter der Natron-Kalk-Gläser richtig und mit für eine Laserablation-Methode vergleichsweise hoher Präzision bestimmen. Alle zertifizierten Isotope konnten qualitativ nachgewiesen und auf dem 95%-Niveau quantifiziert werden. Außer dem Eisengehalt, der im Vergleich mit dem zertifizierten Wert zu niedrig ermittelt wurde, ließen sich alle weiteren geprüften Elemente im Rahmen der Meßungengenauigkeit richtig bestimmen.

Eine Erklärung für den zu geringen Eisengehalt könnte die noch nicht optimale Kalibrierung mit nur drei Kalibrierpunkten sein. Zur Verbesserung der Ergebnisse wäre der Einsatz zusätzlicher Kalibrationsstandards mit höheren Eisengehalten nötig. Damit könnte in einem Arbeitsbereich gemessen werden, der mehrere Prozent Eisen(III)oxidgehalt des Probenmaterials einschließt. So hatte beispielsweise der Referenzstandard mit der geringsten Konzentration nur einen Gehalt von  $c = 0,006 \text{ g/100 g}$ , der mit der höchsten Konzentration einen Gehalt von  $c = 0,11 \text{ g/100 g}$  an Eisen(III)oxid. Verständlicherweise lassen sich Festproben, die mit Laserablation untersucht werden, nicht derart verdünnen, bis ihre Konzentration eines Isotops in einen festgelegten Arbeitsbereich des Kalibrierexperiments 'hineinpaßt'. Bei höheren oder niedrigeren Konzentrationen der untersuchten Proben muß demzufolge der Arbeitsbereich auf andere Weise erweitert werden. Diese Forderung kann nur durch den Einsatz zusätzlicher, 'passend' zusammengesetzter Standards erfüllt werden. Der zeitweise Mangel an geeigneten Kalibrierproben ist einer der grundsätzlichen Nachteile der Laserablation [17].

Die Bestimmung von Aluminium nach Aufschluß führte diesmal zu erhöhten Werten, wohingegen die Ergebnisse der Laserablation nahe an den zertifizierten Wert herankommen. Offensichtlich ließ sich das Natron-Kalk-Glas mit den gewählten Bedingungen problemlos aufschließen. Niederschläge, Schlieren oder sonstige Beeinträchtigung der Aufschlußlösungen wurden weder direkt nach Auffüllen noch nach Lagerung bei Kühlschrank- oder Raumtemperatur ( $T < 6 \text{ °C}$ ;  $T = 20 \text{ °C}$ ) beobachtet. Höhere Werte können durch Interferenzen verursacht werden. Denkbar sind Interferenzen durch Molekülionen aus der Matrix auf der Masse  $m/z = 27$ , so z.B.  $(^{11}\text{B})(^{16}\text{O})^+$  oder zweifach positiv geladene Eisenionen ( $\text{Fe}^{++}$ ). In der Tat enthält das Glas den höchsten Anteil an Eisen(III)oxid unter allen geprüften Proben. Hierdurch könnte das gemessene Signal teilweise auf  $\text{Fe}^{++}$ -Ionen zurückzuführen sein. Dem Bor-Sauerstoff-Molekülion wird aufgrund des sehr niedrigen Gehaltes an Bor eine eher untergeordnete Rolle hinsichtlich seines Beitrags zu Interferenzen beigemessen, sofern es sich überhaupt in störenden Konzentrationen bildet.

Tabelle 33: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, TSG,  $\lambda = 266 \text{ nm}$

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 266 \text{ nm}$		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	72,38	± 0,860	71,97	± 1,036	71,91	± 0,18
K <sub>2</sub> O	0,50	± 0,241	0,57	± 0,045	0,66	± 0,12
Na <sub>2</sub> O	11,50	± 0,980	14,74	± 0,371	14,68	± 0,26
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,01	± 0,127	1,63	± 0,112	1,16	± 0,11
CaO	6,63	± 0,377	6,29	± 0,035	6,56	± 0,12
BaO	< 0,00012		< 0,062			
MgO	4,50	± 0,160	4,34	± 0,119	4,45	± 0,15
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,01	± 0,089	0,13	± 0,014		
Li <sub>2</sub> O	< 0,00053		< 0,00016			
TiO <sub>2</sub>	0,03	± 0,010	0,035	± 0,002	0,035	± 0,009
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,05	± 0,002	0,135	± 0,009	0,11	± 0,010
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,00009		< 0,0011			
ZrO <sub>2</sub>	0,01	± 0,007	< 0,00001			

Die Ergebnisse unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  sind den unter  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  ermittelten Gehalten vergleichbar. Die Präzision ist leicht erhöht bei der Bestimmung von Kalium, Natrium und Calcium. Zudem wurden zusätzlich Zirkon und Bor in geringen Mengen detektiert und bestimmt.

Grundsätzlich läßt sich feststellen, daß die quantitative Bestimmung von Natron-Kalk-Gläsern mit LA-ICP-MS unter beiden eingesetzten Laserwellenlängen zu vergleichbaren, richtigen Ergebnissen führt.

Tabelle 34: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, BCR,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ 

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 1064 \text{ nm}$		ICP - MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	59,96	± 1,055	56,49	± 0,697	57,80	± 0,09
K <sub>2</sub> O	11,58	± 0,173	9,57	± 0,326	10,00	± 0,05
Na <sub>2</sub> O	5,05	± 0,208	3,53	± 0,077	3,58	± 0,05
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,14	± 0,179	0,12	± 0,038	0,13	± 0,006
CaO	1,01	± 0,070	1,190	± 0,054	1,03	± 0,023
BaO	0,57	± 0,086	1,18	± 0,058	1,04	± 0,026
MgO	0,57	± 0,091	0,51	± 0,037	0,51	± 0,010
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,055		< 0,027			
Li <sub>2</sub> O	0,46	± 0,021	0,49	± 0,019	0,49	± 0,02
TiO <sub>2</sub>	< 0,005		0,007	± 0,001	0,007	± 0,001
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,0046		< 0,0033		0,006	± 0,0009
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,22	± 0,010	0,35	± 0,054	0,29	± 0,01
ZrO <sub>2</sub>	0,03	± 0,013	0,01	± 0,016		
PbO			24,14	± 0,017	23,98	± 0,05

Die Untersuchung von Bleiglas mit Laserablation sollte zeigen, daß auch Gläser mit dem LA-ICP-MS-Verfahren identifiziert und quantifiziert werden können, die nicht pharmazeutisch eingesetzt werden. Die von den bisher geprüften Glasproben deutlich abweichende Zusammensetzung konnte durch Laserablation unter  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  qualitativ und quantitativ bestimmt werden. Der Gehalt für Natrium wurde höher als zertifiziert ermittelt, während der Gehalt an Barium deutlich niedriger ausfällt. Die weiteren Isotope konnten im Rahmen der Meßungenauigkeit richtig bestimmt werden. Für Blei wurden nach Laserablation zwar Intensitäten gemessen, doch konnte aufgrund der Zusammensetzung der zur Verfügung stehenden Kalibrierproben keine Kalibration aufgestellt werden, da nur der Bleigehalt im BCR-Glas zertifiziert war. Der Vergleich der Aufschlußergebnisse zeigte eine gute Übereinstimmung aller geprüften Isotope mit den zertifizierten Werten.

Tabelle 35: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, BCR,  $\lambda = 266 \text{ nm}$ 

Oxid	LA - ICP - MS $\lambda = 266 \text{ nm}$		ICP-MS nach Aufschluß		Zertifizierte Werte	
	Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]		Gehalt [g/100g]	
SiO <sub>2</sub>	62,10	± 0,477	56,49	± 0,697	57,80	± 0,09
K <sub>2</sub> O	8,63	± 0,405	9,57	± 0,326	10,00	± 0,05
Na <sub>2</sub> O	3,27	± 1,064	3,53	± 0,077	3,58	± 0,05
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,13	± 0,142	0,12	± 0,038	0,13	± 0,006
CaO	0,98	± 0,235	1,19	± 0,054	1,03	± 0,023
BaO	0,76	± 0,108	1,18	± 0,058	1,04	± 0,026
MgO	0,52	± 0,089	0,51	± 0,037	0,51	± 0,010
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,08	± 0,096	< 0,027			
Li <sub>2</sub> O	0,51	± 0,018	0,49	± 0,019	0,49	± 0,02
TiO <sub>2</sub>	< 0,005		0,007	± 0,001	0,007	± 0,001
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,0046		< 0,0033		0,006	± 0,0009
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,25	± 0,021	0,35	± 0,054	0,29	± 0,01
ZrO <sub>2</sub>	< 0,00003		0,01	± 0,016		
PbO			24,14	± 0,017	23,98	± 0,05

Beim Vergleich der Ergebnisse unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  mit den Werten unter  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  fällt auf, daß der zunächst zu hohe Natriumgehalt jetzt richtig ermittelt werden kann.

Gleichzeitig verschlechtert sich jedoch die Präzision. Bariumoxid wird unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  zwar zu größeren Anteilen quantifiziert, erreicht aber nicht den zertifizierten Wert, während für den Siliziumgehalt ein zu hoher Wert ermittelt wird. Es fällt wiederum auf, daß die Präzision für die Alkali-Elemente Natrium und Kalium sowie für das Erdalkalielement Calcium unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  abnimmt. Die übrigen geprüften Isotope konnten jedoch mit vergleichsweise gleichbleibender Präzision bestimmt werden.



### 3.2.8 Statistische Prüfungen

#### 3.2.8.1 Test auf Normalverteilung nach DAVID

Die Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde mit einem Verfahren nach DAVID durchgeführt. Dabei wird das Verhältnis der Spannweite  $R$  (maximaler – minimaler Wert;  $y_{\max} - y_{\min}$ ) zur Standardabweichung mit tabellierten kritischen Schranken verglichen [120, 121]. Der Test wurde auf dem 10 % - Niveau durchgeführt ( $\alpha = 0,1$ ). Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 36: Test auf Normalverteilung nach DAVID, Ergebnisse ( $\alpha=0,1$ )

$\lambda$ [nm]	<sup>7</sup> Li	<sup>11</sup> B	<sup>23</sup> Na	<sup>24</sup> Mg	<sup>27</sup> Al	<sup>30</sup> Si	<sup>39</sup> K	<sup>42</sup> Ca	<sup>47</sup> Ti	<sup>57</sup> Fe	<sup>90</sup> Zr	<sup>123</sup> Sb	<sup>137</sup> Ba
1064	-	-	+	+	(+)*	+	+	+	+	(+)*	+	-	+
266	-	-	+	+	(+)*	+	+	+	(-)*	+	+	-	+

Index:

- + Normalverteilung n. DAVID liegt vor
- Normalverteilung liegt nicht vor
- ( )\* Prüfung ergab zusätzlich einen Trend

Obwohl für einige Kalibrationen (<sup>7</sup>Li, <sup>11</sup>B, <sup>123</sup>Sb) nach DAVID keine Normalverteilung festgestellt werden konnte, wurde mit den Daten weiter gearbeitet. Geringe Abweichungen von der Normalverteilung können vernachlässigt werden [120]. Desweiteren stellt der Test nur eine begrenzte, näherungsweise Prüfung auf Normalverteilung dar, da er lediglich die Spannweite als Kriterium verwendet. Letztlich handelt es sich um einen Test auf übermäßig große Wölbung der experimentellen Verteilung im Vergleich zur Normalverteilung [122].

#### 3.2.8.2 Homogenität der Varianzen

Lineare Regression setzt zwingend voraus, daß innerhalb des gesamten Meßbereichs von  $y_{\min}$  bis  $y_{\max}$  statistisch nicht unterscheidbare Varianzen vorliegen (Varianzenhomogenität, Homoskedaschizität). Der Vergleich der Varianzen zweier Datenvektoren wird üblicherweise mit Hilfe des F-Tests durchgeführt [120, 121]. Als Testgröße  $T_F$  dient das Verhältnis der beiden geschätzten Varianzen. Die errechnete

Prüfgröße wird mit der Schranke der F-Verteilung  $V_F$  verglichen. Zur Durchführung des F-Tests wurden jeweils am ersten (niedrigsten) und letzten (höchsten) Kalibrierpunkt 10 Einzelmessungen an Natron-Kalk-Glas (TSG) durchgeführt und deren Standardabweichung ermittelt. Anschließend wurde die Prüfgröße  $T_F$  berechnet und mit der tabellierten Vergleichsgröße  $V_F(9;9;\alpha) = 5,35$  verglichen.

$$T_F = \frac{\text{var}(y_1)}{\text{var}(y_2)}$$

Gleichung 6: Berechnung der Prüfgröße  $T_F$  (F-Test)

Bei  $T_F < V_F$  kann die Nullhypothese  $H_0$  [Varianzenhomogenität] nicht zurückgewiesen werden, die Varianzen sind homogen verteilt. Eine lineare Kalibrierung unter Berücksichtigung der Homoskedasizität ist somit zulässig. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Prüfungen durch F-Test der aufgestellten Kalibrationen.

Tabelle 37: F-Test (n=10), erster und letzter Kalibrierpunkt

$\lambda$ [nm]	<sup>7</sup> Li	<sup>11</sup> B	<sup>23</sup> Na	<sup>24</sup> Mg	<sup>27</sup> Al	<sup>30</sup> Si	<sup>39</sup> K	<sup>42</sup> Ca	<sup>47</sup> Ti	<sup>57</sup> Fe	<sup>90</sup> Zr	<sup>123</sup> Sb	<sup>137</sup> Ba
1064	+	+	+	+	(+)*	+	+	+	-	+	+	+	+
266	+	+	+	+	(+)*	+	+	+	-	+	+	+	+

Index:

- +  $T_F < V_F$  Varianzenhomogenität liegt vor
- $T_F \geq V_F$  keine Varianzenhomogenität
- (+)\* Varianzenhomogenität erst im 3. Meßzyklus bewiesen

Für die Kalibration von <sup>47</sup>Ti konnte bei beiden geprüften Wellenlängen keine Varianzenhomogenität festgestellt werden. Vermutlich unterschritt der erste Kalibrierpunkt die Nachweisgrenze von 0,3 ppm, was zu hoher Standardabweichung und damit zu einem hohen Wert der Prüfgröße führte. Die Zurückweisung der Nullhypothese für die Aluminium-Kalibration unter  $\lambda = 266$  nm nach zwei Meßzyklen ist mit dem Auftreten starker Störpeaks zu begründen. Nach dem dritten Versuch konnte auch hier Varianzenhomogenität gezeigt werden. Zu diesem Zweck wurde der Laserstrahl neu fokussiert und eine für Aluminium erforderliche Datenkorrektur durchgeführt (siehe auch: Datenkorrektur, Kapitel 3.2.5.6).

### 3.2.8.3 Prüfung auf Linearität nach MANDEL

Die Linearität eines analytischen Verfahrens ist seine Fähigkeit (innerhalb eines gewissen Arbeitsbereichs) Testergebnisse zu erzielen, die der Konzentration bzw. der Menge des Analyten in der Probe direkt proportional sind [82]. Man kann zwischen der Linearität des Detektors bzw. des Analysengeräts (Verdünnungsreihe des Analyten) und der Linearität des analytischen Verfahrens (unabhängige Einwaagen, Probenvorbereitung) unterscheiden.

Die notwendigen Anforderungen an die Linearität ergeben sich aus der Quantifizierungsmethode des Prüfverfahrens. Bei der hier angewendeten Mehrpunktkalibrierung wurde eine lineare Funktion ermittelt und die Varianzenhomogenität geprüft. Neben einer visuellen Beurteilung des Analysensignals als Funktion der Konzentration wurde der Linearitätstest nach MANDEL durchgeführt. Der Linearitätstest nach Mandel dient zur Überprüfung, ob eine lineare oder quadratische Regression zu geringeren Abweichungen führt.

Der erforderliche Bereich der Linearität wird durch den notwendigen Arbeitsbereich des Prüfverfahrens vorgegeben. Der Arbeitsbereich eines analytischen Verfahrens ist das Intervall zwischen unterer und oberer Konzentration bzw. Menge des Analyten in der Probe, über das ein geeignetes bzw. akzeptables Maß an Präzision, Richtigkeit und Linearität gezeigt wurde. Die Grenzen des Arbeitsbereiches werden durch die Anforderungen des Prüfverfahrens bestimmt und in der Regel aus der Linearität abgeleitet [82, 83]. Mindestens 5 Analytkonzentrationen über den gesamten Arbeitsbereich des analytischen Verfahrens sollten geprüft werden. Die Beschränkung auf die zur Verfügung stehenden Referenzstandards ließen maximal vier Kalibrationspunkte zu. Eine Erweiterung des Arbeitsbereichs ist bei Laserablation-Verfahren nur durch Zukauf geeigneter Referenzproben bzw. durch die Eigenherstellung von Standards möglich.

Die folgende Tabelle zeigt, daß für alle Kalibrationen das Modell der linearen Regression verwendet werden kann. Ergebnisse in Klammern bedeuten, daß hier wegen einer Fließkommadivision durch Null keine Prüfgröße berechnet werden konnte, jedoch Linearität aufgrund optischer Beurteilung angenommen wurde. Der Test gilt als erfolgreich, wenn die Prüfgröße kleiner als der kritische Wert ist ( $P < KW$ ).

Tabelle 38: Linearitätstest nach MANDEL, Prüfgrößen und kritischer Wert

Isotop	Test n. MANDEL	$\lambda = 1064 \text{ nm}$		Test n. MANDEL	$\lambda = 266 \text{ nm}$	
		P	KW		P	KW
<sup>7</sup> Li	( + )	11,8	4052	( + )	-	-
<sup>11</sup> B	+	-	-	+	0,1	4052
<sup>23</sup> Na	+	21,0	4052	+	1,4	4052
<sup>24</sup> Mg	+	93,7	4052	+	22,1	4052
<sup>27</sup> Al	+	2,1	4052	+	5,0	4052
<sup>30</sup> Si	+	10,3	98,5	+	3,9	98,5
<sup>39</sup> K	+	0,4	4052	+	35,8	4052
<sup>42</sup> Ca	+	8,1	4052	+	5,3	4052
<sup>47</sup> Ti	( + )	-	-	+	89,4	4052
<sup>57</sup> Fe	+	0,7	4052	+	3,1	4052
<sup>90</sup> Zr	( + )	-	-	( + )	-	-
<sup>123</sup> Sb	( + )	-	-	( + )	-	-
<sup>137</sup> Ba	+	548,9	4052	+	599,7	4052

Index:

+ Test n. MANDEL positiv

( + ) kein Test möglich, Linearität wird angenommen

P Prüfgröße

KW kritischer Wert

3.2.8.4 Nachweis- /Bestimmungsgrenze, LA-ICP-MS,  $\lambda = 1064$  u.  $266 \text{ nm}$ 

Die Nachweisgrenze eines Analyseverfahrens ist die geringste Analytmenge in einer Meßprobe, die detektiert, aber nicht als quantitativer Wert bestimmt werden kann [82].

Nachweis- und Bestimmungsgrenze können ermittelt werden durch:

- visuelle Festlegung
- Berechnung aus dem Signal-Rausch-Verhältnis
- Berechnung aus der Standardabweichung des Blind- oder Leerwertes
- Berechnung aus der Kalibriergeraden im Bereich der Bestimmungsgrenze

Neben der DIN-Norm 32645 werden verschiedene Ansätze zur Bestimmung der Nachweisgrenze in der Literatur diskutiert [123, 124, 125, 126, 127, 128]. Letztlich bleibt es

dem Analytiker überlassen, für welches Konzept er sich entscheidet.

Die Nachweisgrenze wurde aus dem Quotient des 3,3fachen Wertes der Standardabweichung der Leerwert-Messungen und der in der Kalibration ermittelten Empfindlichkeit berechnet. Desweiteren gehen die Anzahl der Messungen nach folgender Beziehung mit ein:

$$LOD = \frac{3,3 \cdot \delta}{m} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_b} + \frac{1}{n_a}}$$

Gleichung 7: Bestimmung der Nachweisgrenze

Index:

- $LOD$  = limit of detection, Nachweisgrenze
- $\delta$  = Standardabweichung des Leerwertes
- $m$  = Empfindlichkeit, normalisiert
- $n_b$  = Anzahl Leerwert-Messungen,  $n_b = 20$
- $n_a$  = Anzahl Proben-Messungen,  $n_a = 12$

Die Bestimmungsgrenze eines Analyseverfahrens ist die geringste Analytmenge in einer Meßprobe, die mit der notwendigen Präzision und Richtigkeit quantifiziert werden kann [82]. Daneben wird durch eine DIN-Norm die Erfassungsgrenze definiert [129].

Die Bestimmungsgrenze wurde aus dem Quotient des 10fachen Wertes der Standardabweichung der Leerwert-Messungen und der in der Kalibration ermittelten Empfindlichkeit nach folgender Formel berechnet:

$$LOQ = \frac{10 \cdot \delta}{m} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_b} + \frac{1}{n_a}}$$

Gleichung 8: Berechnung der Bestimmungsgrenze

Index:

- $LOQ$  = limit of quantitation, Bestimmungsgrenze
- $\delta$  = Standardabweichung des Leerwertes
- $m$  = Empfindlichkeit, normalisiert
- $n_b$  = Anzahl Leerwert-Messungen,  $n_b = 20$
- $n_a$  = Anzahl Proben-Messungen,  $n_a = 12$

Tabelle 39: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen LA-ICP-MS bei  $\lambda = 1064$  und  $266 \text{ nm}$

Isotop	LOD	LOQ	LOD	LOQ
	$\lambda = 1064 \text{ nm}$	$\lambda = 1064 \text{ nm}$	$\lambda = 266 \text{ nm}$	$\lambda = 266 \text{ nm}$
$^7\text{Li}$	5,3 ppb	15,9 ppb	10,0 ppb	30,1 ppb
$^{11}\text{B}$	0,6 ppm	1,7 ppm	0,4 ppm	1,3 ppm
$^{23}\text{Na}$	8,1 ppb	24,2 ppb	4,3 ppb	12,8 ppb
$^{24}\text{Mg}$	1,4 ppb	4,1 ppb	3,2 ppb	9,5 ppb
$^{27}\text{Al}$	0,7 ppm	2,2 ppm	0,7 ppm	2,0 ppm
$^{28}\text{Si}$	4,3 ppm	13,0 ppm	5,9 ppm	17,8 ppm
$^{30}\text{Si}$	57,6 ppm	172,8 ppm	22,1 ppm	66,3 ppm
$^{39}\text{K}$	0,2 ppm	0,7 ppm	0,5 ppm	1,5 ppm
$^{42}\text{Ca}$	2,7 ppm	8,2 ppm	5,9 ppm	17,8 ppm
$^{47}\text{Ti}$	0,3 ppm	0,8 ppm	0,2 ppm	0,5 ppm
$^{57}\text{Fe}$	0,05 ppm	0,1 ppm	0,03 ppm	0,1 ppm
$^{90}\text{Zr}$	0,4 ppb	1,1 ppb	0,3 ppb	0,8 ppb
$^{123}\text{Sb}$	0,9 ppb	2,6 ppb	0,7 ppb	2,2 ppb
$^{137}\text{Ba}$	1,2 ppb	3,7 ppb	0,8 ppb	2,3 ppb

### 3.2.8.5 Gesamtvertrauensbereich

Von kompetenten Prüflaboratorien wird erwartet, daß diese eine Aussage zur Unsicherheit der von ihnen ermittelten Prüfergebnisse machen können [130]. Der Vertrauensbereich eines analytischen Ergebnisses gibt an, innerhalb welcher Grenzen zu einem gefundenen Mittelwert  $x$  oder  $y$  der wahre Wert  $\mu_x$  oder  $\mu_y$  liegt [120].

Vorausgesetzt wird dabei, daß keine systematischen Fehler das Ergebnis verfälschen. Werden zwei Stichproben, z.B. ein Kalibrierexperiment und eine Analysenmessung, miteinander verrechnet, so muß ein angegebener Vertrauensbereich die Unsicherheit der Kalibrierung und der Analysenmessung berücksichtigen [122].

Die Berechnung des Gesamtfehlers des Verfahrens setzt sich demzufolge aus dem ermittelten Vertrauensbereich der Analysenmessung und des Kalibrierexperiments zusammen. Demnach gilt für den Vertrauensbereich eines kalibrierungsbedürftigen Verfahrens folgender Zusammenhang [131]:

$$cnf(\bar{x}_a) = \bar{x}_a \pm \frac{1}{a_1} \cdot \sqrt{\frac{t_a^2 \cdot \text{var}(y_a)}{n_a} + t_c^2 \cdot \text{var}(y_c)} \left[ \frac{1}{n_c} + \frac{(\bar{x}_a - \bar{x}_c)^2}{s_{xx}} \right]$$

#### Gleichung 9: Berechnung des Gesamtfehlers

##### Index:

<i>cnf</i>	=	Vertrauensbereich
$x_a$	=	Mittelwert Analysenergebnis
$a_1$	=	Empfindlichkeit (normalisiert)
$t_a$	=	t-Faktor der Student-Verteilung (Analyse)
$t_c$	=	t-Faktor der Student-Verteilung (Kalibration)
<i>var</i>	=	quadrierte Standardabweichung (Varianz)
$n_a$	=	Anzahl der Krater
$n_c$	=	Anzahl Kalibrationsstandards
$y_a$	=	Mittelwert der Intensität (Analyse)
$y_c$	=	Mittelwert der Intensität (Kalibration)
$x_a$	=	Mittelwert Ergebnis (Analyse)
$x_c$	=	Mittelwert Ergebnis (Kalibration)
$s_{xx}$	=	Fehlerquadratsumme

##### Kennzahlen:

Kalibration Aufschlüsse:	Anzahl Kalibrierpunkte = 9; Wiederholmessungen = 3; P = 95 %
Messung Aufschlüsse:	Anzahl Aufschlüsse = 2; Wiederholmessungen = 3; P = 95 %
Kalibration Laserablation:	Anzahl Kalibrierpunkte = 4; Wiederholmessungen = 12; P = 95 %
Messung Laserablation:	Anzahl Krater = 12; Wiederholmessungen = 12; P = 95 %

Die festgestellten Vertrauensbereiche sind im Kapitel 3.2.7 zusammen mit den Meßergebnissen tabellarisch aufgeführt.

#### 3.2.8.6 Genauigkeit (accuracy) von LA-ICP-MS-Ergebnissen

Unter Genauigkeit wird die Zusammenfassung der Validierungselemente Richtigkeit und Präzision verstanden. Die Genauigkeit beschreibt, wie nahe ein Ergebnis dem wahren Wert kommt [82].

#### 3.2.8.7 Richtigkeit (trueness)

Die Richtigkeit eines analytischen Verfahrens drückt die Übereinstimmung zwischen dem gefundenen Wert und einem entweder konventionell als wahr akzeptierten Wert oder

einem akzeptierten Referenzwert aus [82]. Mangelnde Übereinstimmung ist ein Hinweis auf systematische Fehler [83].

Die Richtigkeit kann aus den Validierungselementen Spezifität, Linearität und Präzision abgeleitet werden. Als quantitative Richtigkeitsbelege gelten:

1. Vergleich der Ergebnisse mit einem etablierten, unabhängigen Verfahren
2. Anwendung des Prüfverfahrens auf ein Referenzmaterial

Zur Prüfung der Richtigkeit wurden alle Laserablation-Ergebnisse gemäß Nr. 1 mit den Werten der massenspektrometrischen Bestimmung nach naßchemischem Aufschluß verglichen (etabliertes, unabhängiges Verfahren). Weiterhin wurde gemäß Nr. 2 die Richtigkeit des Verfahrens durch die Verwendung von Referenzmaterial geprüft. Der Einsatz von Referenzmaterial stellt die Rückführbarkeit der Ergebnisse zu anerkannten Meßnormalen sicher [132].

Der Vergleich beider Prüfverfahren wurde über einen Mittelwert-t-Test durchgeführt. Hierbei wird statistisch geprüft, ob sich die Mittelwerte der beiden Verfahren unter Berücksichtigung ihrer Streuung auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau ( $P = 95\%$ ) voneinander unterscheiden. Ist der berechnete t-Wert größer als die tabellierte Prüfgröße, liegt ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte vor. Zuvor wurde sichergestellt, daß die Varianzen der Meßwerte in beiden Prüfverfahren gleich verteilt sind (Homoskedaschizität, F-Test,  $P = 99\%$ , siehe auch: Kapitel 3.2.8.2).

Der t-Wert für den Mittelwert-t-Test wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$t(P; f) = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_d} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

Gleichung 10: Berechnung des t-Wertes, Mittelwert-t-Test

Index:

- $x_1; x_2$  = Mittelwerte des zu validierenden Verfahrens und des Vergleichsverfahrens  
 $f$  = Freiheitsgrade,  $f = n_1 + n_2 - 2$   
 $P$  = Signifikanzniveau, hier: 95%  
 $n$  = Anzahl der Meßwerte je Serie  
 $s_d$  = Variable  
 $s_1; s_2$  = Standardabweichung der Meßwerte jeder Serie



Die Variable  $s_d$  errechnet sich nach:

$$s_d = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2}{f}}$$

Gleichung 11: Berechnung der Variablen  $s_d$ , Mittelwert-t-Test

Die Anwendung des Prüfverfahrens auf Referenzmaterial wurde mittels Sollwert-t-Test geprüft. Hierbei wird der Mittelwert des zu validierenden Verfahrens mit dem vorgegebenen Gehaltswert der Referenz verglichen.

Der t-Wert für den Sollwert-t-Test wurde nach folgendem Zusammenhang berechnet:

$$t(P; f) = \frac{|\bar{x} - w|}{s} \cdot \sqrt{n}$$

Gleichung 12: Berechnung des t-Wertes, Sollwert-t-Test

Index:

- $\bar{x}$  = Mittelwert der Meßwerte
- $w$  = Sollwert, wahrer Wert, zertifizierter Wert
- $s$  = Standardabweichung Meßwert
- $P$  = Signifikanzniveau, hier: 95%
- $n$  = Anzahl der Meßwerte der Serie
- $f$  = Freiheitsgrade,  $f = n - 1$

Die Ergebnisse der Prüfungen am Beispiel des TSG-Referenzglases zeigt Tabelle 40:

Tabelle 40: Prüfung der Richtigkeit an TSG, Mittelwert- und Sollwert-t-Test, F-Test

	Na	Mg	Al	Si	K	Ca	Ti	Fe
Mittelwert (LA-ICP-MS)	14,70	4,53	1,04	71,54	0,57	6,66	0,03	0,06
Mittelwert (Aufschluß)	14,74	4,34	1,63	n.n.*	0,57	6,29	0,04	0,14
Sollwert (Referenz)	14,68	4,45	1,16	71,91	0,66	6,56	0,04	0,11

	Na	Mg	Al	Si	K	Ca	Ti	Fe
Variationskoeffizient [%] (LA-ICP-MS)	5,98	3,50	15,71	2,11	7,89	5,40	3,47	13,55
F-Test (5;13;99%) Prüfgröße	4,860	4,860	4,860	4,860	4,860	4,860	4,860	4,860
berechneter F-Wert	1,879	3,202	5,260	2,053	2,448	4,597	1,641	1,764
F-Test	+	+	-	+	+	+	+	+
Mittelwert-t-Test(18;95%) Prüfgröße	2,101	2,101	2,101		2,101	2,101	2,101	2,101
berechneter t-Wert	0,110	0,029	0,557		0,112	0,112	1,497	11,88
t-Test, Mittelwert	+	+	+		+	+	+	+
Sollwert-t-Test(13;95%) Prüfgröße	2,160	2,160	2,160	2,160	2,160	2,160	2,160	2,160
berechneter t-Wert	0,080	1,928	1,015	0,134	7,472	1,007	5,467	23,99
t-Test, Sollwert	+	+	+	+	-	+	-	-

Index: + Prüfkriterium erfüllt - Prüfkriterium nicht erfüllt n.n.\* keine Si-Werte

Die Richtigkeit des Verfahrens konnte am Beispiel des TSG-Glases für die Isotope Natrium, Magnesium, Aluminium, Kalium, Calcium, Titan und Eisen mit dem Mittelwert-t-Test gezeigt werden. Der Mittelwert-t-Test war für Silizium aufgrund fehlender Daten nach Säureaufschluß (s.o.) nicht durchführbar. Der Sollwert-t-Test wurde von den Isotopen Kalium, Titan und Eisen nicht bestanden. Bei Kalium ist mit einem anderen Meßverfahren als ICP-MS zu prüfen, ob hier nicht systematische Fehler (z.B. Interferenzen) das Ergebnis beeinflussen. Für Titan liegen die Meßwerte nahe der Bestimmungsgrenze, der Zielwert wird nur knapp verfehlt. Eisen wird nur zu etwa 50 % detektiert. Hier ist die Empfindlichkeit der Kalibration zu überprüfen. Auffällig ist, daß eine Verdopplung der Steigung zu richtigen Werten führen würde. In allen Fällen sollte die Kalibrierfunktion unter Zuhilfenahme zusätzlicher Standards überprüft werden. Es scheint angezeigt, den Arbeitsbereich insbesondere für Eisen und Titan zu erweitern.

#### 3.2.8.8 Präzision (precision)

Die Präzision eines analytischen Verfahrens ist ein Maß für die Übereinstimmung (Streuung) der Meßergebnisse bei wiederholter Durchführung des Analyseverfahrens mit einer homogenen Probe [82]. In die Präzision gehen die zufälligen Fehler ein. Es sollten nach Möglichkeit homogene, authentische Proben verwendet und Standardabweichung, Variationskoeffizient und Vertrauensbereich berichtet werden [83].

### 3.2.8.8.1 Wiederholpräzision (repeatability)

Bei der Wiederholpräzision erfolgt die Analyse gemäß gesamtem Prüfverfahren unter denselben Operationsbedingungen innerhalb eines kurzen Zeitraums, d.h. einer Meßserie. Die gezeigten Daten wurden innerhalb von etwa 30 Minuten aufgenommen. Während dieser Zeit wurden Laser und ICP-MS ununterbrochen betrieben. Lediglich die Probenkammer mußte zum Tausch der Proben oder zur Nachjustage des Laserfokus geöffnet und der Gasstrom kurzzeitig unterbrochen werden (diskontinuierliche Arbeitsweise). Auf der unbehandelten Probenoberfläche wurden 20 Krater mit einem Abstand von jeweils 1 mm geschossen ( $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 1064$  und  $266 \text{ nm}$ ). Die folgenden Untersuchungen wurden an DRN (Borosilikatglas) durchgeführt.

Tabelle 41: Präzisionsdaten normiert/unnormiert bei  $\lambda=1064$  u.  $266 \text{ nm}$ , DRN

DRN/ Oxid	RSD [%] $\lambda = 1064 \text{ nm}$		RSD [%] $\lambda = 266 \text{ nm}$	
	n = 20 Rohdaten	n = 20 normiert	n = 20 Rohdaten	n = 20 normiert
$\text{Li}_2\text{O}$	16,3	12,7	17,5	15,1
$\text{B}_2\text{O}_3$	15,1	5,5	6,1	4,4
$\text{Na}_2\text{O}$	12,0	4,1	3,7	3,0
$\text{MgO}$	30,9	10,5	15,3	14,5
$\text{Al}_2\text{O}_3$	13,2	7,5	14,4	8,6
$\text{SiO}_2$	11,2	1,3	3,5	2,4
$\text{K}_2\text{O}$	11,2	2,9	5,0	5,3
$\text{CaO}$	108,9	11,9	29,9	28,3
$\text{TiO}_2$	15,0	14,3	3,3	3,9
$\text{Fe}_2\text{O}_3$	44,9	16,4	14,7	10,6
$\text{Sb}_2\text{O}_3$	180,3	39,6	82,0	132,3
$\text{BaO}$	9,3	5,7	4,1	5,7

Es fällt auf, daß die Normierung des Rohdatensatzes unter der Basiswellenlänge von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  zu einer deutlichen Verbesserung der Präzision führt. Der Effekt der Normierung ist demgegenüber bei  $\lambda = 266 \text{ nm}$  marginal. Daraus kann geschlossen werden, daß die Ablation mit langwelligen, energiereichen Pulsen insgesamt weniger gleichmäßig erfolgt als mit kurzwelligen Pulsen. Stark streuende Werte werden v.a. für Elemente erhalten, die in geringen Konzentrationen (Eisen, Barium, Magnesium) oder nur in Spuren (Antimon,

Lithium) im Glas enthalten sind. Im Prozentbereich enthaltene Elemente können unter  $\lambda=1064$  nm mit einer Präzision von  $< 7,5$  % analysiert werden, bei  $\lambda = 266$  nm liegt die Präzision bei  $< 8,6$  %. Die Ergebnisse zeigen, daß mit beiden Wellenlängen LA-Messungen mit akzeptabler Präzision durchgeführt werden können.

Es war unklar, ob verschiedene Gläser mit unterschiedlicher Präzision ablatiert werden. Zum Vergleich wurden dieselben Untersuchungen an BCR (Bleiglas) vorgenommen, das sich hinsichtlich seiner chemischen Zusammensetzung deutlich von DRN unterscheidet. Die unbehandelte Probenoberfläche wurde auch hier mit 20 Kratern ( Abstand jeweils 1 mm) beschossen (P = 150 mJ, S = 420, F = 10 Hz bei  $\lambda = 1064$  und 266 nm).

Tabelle 42: Präzisionsdaten normiert/unnormiert bei  $\lambda=1064$  u. 266 nm, BCR

BCR/ Oxid	RSD [%] $\lambda = 1064$ nm		RSD [%] $\lambda = 266$ nm	
	n = 20 Rohdaten	n = 20 normiert	n = 20 Rohdaten	n = 20 normiert
Li <sub>2</sub> O	17,6	7,4	15,5	5,3
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	27,7	23,9	26,6	131,4
Na <sub>2</sub> O	15,0	4,3	16,6	5,2
MgO	15,2	3,5	15,3	3,3
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,9	8,5	13,7	2,6
SiO <sub>2</sub>	15,1	2,2	9,5	3,1
K <sub>2</sub> O	15,6	4,7	17,9	7,3
CaO	15,3	5,7	9,5	8,0
TiO <sub>2</sub>	26,4	31,5	22,7	23,7
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	16,7	35,4	16,8	27,4
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,8	6,2	18,0	8,0
BaO	14,0	5,8	18,3	8,0
PbO	13,0	7,2	21,9	11,9

Im direkten Vergleich mit den Ergebnissen von DRN zeigt das Bleiglas ähnliche relative Standardabweichungen. Unter Einsatz einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 1064$  nm können die im Prozentbereich enthaltenen Elemente mit einer Präzision von  $< 8,5$  % bestimmt werden, bei  $\lambda = 266$  nm liegt die Präzision der Mehrzahl der Elemente unter 8,0 %. Lediglich die Bleibestimmung verläuft mit höherer Streuung (11,9 %). Die Normierung verbessert die Präzision bei beiden Wellenlängen durchschnittlich um einen Faktor von 3

- 5. Anhand dieser Daten ist auch die Untersuchung von Bleiglas mit beiden geprüften Wellenlängen bei annehmbarer Präzision möglich.

#### 3.2.8.8.2 Vergleichspräzision (*intermediate precision, reproducibility*)

Die Vergleichspräzision umfaßt verschiedene Meßserien bei Variation der Parameter Zeit, Bearbeiter, Gerät, Reagentien, Labor, etc. Je nach Ausmaß der Variation unterscheidet man

- intermediate precision (innerhalb eines Labors)
- reproducibility (Ringversuchspräzision, LVU-Präzision, mehrere Labore)

Die reproducibility wurde nicht ermittelt. Hierfür sind Ergebnisse anderer Laboratorien erforderlich, wie sie beispielsweise in Ringversuchen bei der Methodenprüfung oder in Laborvergleichsuntersuchungen (LVU) anfallen. Die intermediate precision wurde an verschiedenen Tagen unter vergleichbaren Bedingungen (gleiche Lasereinstellungen, gleiche Raumtemperatur  $T = 20 \pm 1,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , gleicher Bediener, gleiche Hard- und Software, gleiche Kalibrierfunktion, etc.) für DRN und BCR ermittelt. Das beobachtete Zeitintervall zwischen der ersten und letzten Meßserie betrug 5 Wochen. Die folgende Tabelle faßt die Ergebnisse für DRN und BCR beider Wellenlängen zusammen.

Tabelle 43: intermediate precision für DRN und BCR,  $\lambda = 1064$  u.  $266 \text{ nm}$

Oxid	RSD [%] $\lambda = 1064 \text{ nm}$		RSD [%] $\lambda = 266 \text{ nm}$	
	n = 7 (DRN)	n = 9 (BCR)	n = 7 (DRN)	n = 9 (BCR)
Li <sub>2</sub> O	15,3	17,9	22,1	38,4
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	28,9	25,8	16,7	31,0
Na <sub>2</sub> O	7,7	17,0	13,0	35,4
MgO	12,9	10,7	16,8	36,1
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,7	24,0	11,2	37,3
SiO <sub>2</sub>	5,4	2,4	3,7	8,8
K <sub>2</sub> O	25,0	16,9	11,4	38,6
CaO	15,8	14,5	22,6	33,3
TiO <sub>2</sub>	14,6	26,3	11,5	45,2
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	49,2	28,9	37,5	42,0
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15,1	17,2	17,4	33,8
BaO	13,5	19,0	9,3	36,4
PbO	-	13,8	-	19,7

Betrachtet man die Elemente beider Gläser, deren Gehalt über  $c = 0,5 \text{ g/100g}$  liegt, verschlechtert sich deren relative Standardabweichung unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  in größerem Ausmaß, als unter der Basiswellenlänge. Nach einem Gesamtzeitraum von 5 Wochen werden keine richtigen Ergebnisse mehr erzielt. Die Analyse der einzelnen Meßergebnisse legt den Schluß nahe, die Kalibrierfunktion wöchentlich neu aufzustellen. Zur Kontrolle der Meßpräzision können Qualitäts-Regelkarten eingesetzt werden. Dafür werden z.B. die Präzisionsdaten in Zeitreihen aufgezeichnet und durch Kontrollkarten oder CUSUM-Technik ausgewertet [133]. Dieses Verfahren läßt sich auf abgeschlossene Meßreihen übertragen wie auch für die Vorhersage künftiger Entwicklungen nutzen. So könnte der Zeitpunkt einer Neukalibrierung exakt bestimmt werden, um gleichbleibend richtige und präzise Werte zu bestimmen.

### **3.2.9 Transiente LA-Messungen an Gläsern ( $\lambda = 1064 \text{ u. } 266 \text{ nm}$ )**

#### **3.2.9.1 Einführung**

Die Beständigkeit eines Glases hinsichtlich seiner Eignung als Primärpackmittel für Arzneistoffe und Zubereitungen hängt im wesentlichen an seinen Oberflächeneigenschaften. Diese werden u.a. von seiner chemischen Zusammensetzung bestimmt. Adsorptionen, chemische Reaktionen und Austauschvorgänge finden hauptsächlich an der Glasoberfläche statt. Aus diesem Grund war die Fragestellung interessant, ob Glasoberflächen homogen zusammengesetzt sind. Scholze erwähnt, daß empfindliche Meßmethoden wie die Röntgenkleinwinkelstreuung Zweifel an der Homogenität von Gläsern aufkommen lassen. Die Ursache für gewisse Inhomogenitäten seien geringe Dichtefluktuations, bedingt durch eine geringe Beweglichkeit der Teilchen bei Raumtemperatur [48].

Die Struktur von Glasoberflächen und die des Glasinnern müssen getrennt betrachtet werden [134]. Es ist leicht nachvollziehbar, daß die direkt in der Oberfläche befindlichen Atome nach einer Seite keinen unmittelbaren Partner haben und dort ein anderer Bindungszustand herrschen muß als im Innern. Das wirkt sich vor allem auf die mechanische Festigkeit, die chemische Beständigkeit und die elektrische Leitfähigkeit aus [48 a.a.O.]. Bei der Glasherstellung aus der Schmelze bildet sich eine Oberfläche von selbst aus, wobei das Schmelzsystem versucht, in den Zustand geringster Energie zu kommen. Das wird einerseits dadurch erreicht, daß sich die geometrisch kleinste Fläche bildet und daß andererseits sich die geringste Oberflächenenergie einstellt, indem sich die

Komponenten in der Oberfläche anreichern, die die Oberflächenspannung erniedrigen. Bei üblichen Silikatgläsern sind dies vor allem die Elemente Bor, Kalium, Natrium und Blei [48 a.a.O.]. Solche Anreicherungen sind mehrfach experimentell bestätigt worden, z.B. von Rauschenbach und ergeben sich nach Garofalinie und Levine auch aus theoretischen Überlegungen [48 a.a.O.].

Zur Untersuchung der Zusammensetzung von Oberflächen und zur Aufnahme von Tiefenprofilen kann die Auswertung transients Signale herangezogen werden. Bei diesem Vorgehen wird ein Laserplasma nur wenige Male über der Probe gezündet. Das abgetragene Material wird über einen Argongasstrom zum Detektor transportiert und der gesamte Signalverlauf zeitabhängig aufgezeichnet. Der Probenabtrag ist geringer als bei kontinuierlichem Beschuß. Im Idealfall werden nur dünne Schichten der Probe verdampft, so daß nach mehreren Meßdurchgängen eine Elementverteilung der jeweilig abgetragenen Schichten erhalten wird.

#### 3.2.9.2 Zielsetzung

Zunächst sollte an Natron-Kalk-Glas die Eignung der Methode zur Untersuchung von Elementgehalten in Glasschichten geprüft werden. Dazu wurde das Referenzmaterial TSG (Natron-Kalk-Glas) eingesetzt, um Laserbedingungen und Versuchsdurchführung zu optimieren. Anhand der Meßwerte sollte über die quantitative Auswertung der Signale ein Tiefenprofil des Materials erstellt werden.

In einem zweiten Schritt sollte die Methode an Fiolax<sup>®</sup>-Braunglas-Ampullen (Borosilikatglas) eingesetzt werden. Ziel war es, Gläser mit abweichender Oberflächenstruktur zu unterscheiden. Zur Hydrophobisierung der pharmazeutisch verwendeten Gläser waren die Glasoberflächen silikonisiert und unterschiedlich nachbehandelt worden<sup>1</sup>. Es sollte geprüft werden, ob mit Hilfe der LA-ICP-MS eine Unterscheidung der verschiedenen Gläser möglich ist.

#### 3.2.9.3 Methodenentwicklung

Um die zu prüfenden Proben mit wenigen Schüssen zu ablatieren, wurde die Methode grundlegend umgestellt. In Vorversuchen wurde festgestellt, daß zur Ablation mit der Basiswellenlänge von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  zwei Schüsse ausreichten, um deutliche Signale zu produzieren. Die Laserenergie bewegte sich in einem Bereich von  $P = 150 - 210 \text{ mJ}$ . Die Beobachtung der Signalverläufe zeigte bei der Masse  $m/z = 27$  (Aluminium) zufällig auftretende Störpeaks, deren Ursache schon in Kapitel 3.2.5.3 untersucht wurde. Mit dem

---

<sup>1</sup> Schering AG, Pharmalabor-BE, Berlin

Einsatz der 4. Harmonischen ( $\lambda = 266 \text{ nm}$ ) traten diese Erscheinungen in den Hintergrund. Aus diesem Grunde wurde die Laserablation transienter Signale im UV-Bereich durchgeführt.

Unter der Wellenlänge  $\lambda = 266 \text{ nm}$  war eine Vorbehandlung (pre-ablation) erforderlich, um überhaupt Plasmen zu zünden. Die Laserleistung mußte auf  $P = 380 \text{ mJ}$  erhöht werden. Die Dauer der pre-ablation war materialabhängig. Das transparente Natron-Kalk-Glas benötigte längere Vorbehandlungszeiten (etwa  $2 \times 20$  Schüsse), die Braunglas-Ampullen ließen sich bei optimaler Fokussierung schon nach wenigen Schuß direkt ablatieren. Es wurde versucht, die Ampullen ohne pre-ablation zu untersuchen, da die Information zur chemischen Unterscheidung in den obersten Schichten der Proben zu finden sein dürfte [135].

Im Gegensatz zu statischen Signalen wurde nicht auf die Einstellung einer konstanten Signalthöhe hingearbeitet. Der aus der Messung transienter Signale erhaltene, zeitlich aufgelöste Signalverlauf konnte mit einer durch ISAS/Adlershof entwickelten Software ausgewertet werden. Die Auswertungen wurden sowohl über die Peakfläche als auch über das Peakmaximum vorgenommen. Nach Vorversuchen führten beide Auswertemethoden zu vergleichbaren Ergebnissen. Aus den Erfahrungen der statischen Messungen von Aluminium wurden die Auswertungen zukünftig nur über die Peakhöhe vorgenommen. Störpeaks führen bei der Flächenberechnung grundsätzlich zu größeren Fehlern, als bei der Auswertung über die Peakhöhe. Die Signalkurve mußte lediglich optisch dahingehend überprüft werden, daß ein eventueller Störpeak nicht als Peakmaximum erkannt wird. Die Auswertesoftware ließ die Festlegung frei wählbarer Peakgrenzen zu, so daß die Maxima nach Datenaufnahme exakt bestimmt werden konnten.

#### 3.2.9.4 Untersuchungen an Natron-Kalk-Glas (TSG)

##### 3.2.9.4.1 *Idealer Signalverlauf*

Zunächst wurde mit dem Referenzmaterial TSG (Natron-Kalk-Glas) die Datenaufnahme transienter Signale zu einem Routineverfahren entwickelt. Die Laserbedingungen wurden hinsichtlich der Auswertbarkeit des Signalverlaufs optimiert. Durch die geringe Zahl der Schüsse ergaben sich höhere Anforderungen an die Fokussierung und die Probenpositionierung als bei der Messung statischer Signale. TSG wurde in der Regel mit  $2 \times 20$  Laserschüssen vorablatiert. Dadurch wurde die Probenoberfläche derart verändert, daß in der Folge eine Plasmazündung möglich war. Erst danach wurden die eigentlichen Messungen ( $20 \times 20$  Schuß) durchgeführt. Durch die gemessenen Daten ließen sich Unterschiede in der Elementzusammensetzung der einzelnen Schichten erkennen. Die



folgende Grafik gibt einen typischen Signalverlauf für TSG wieder:

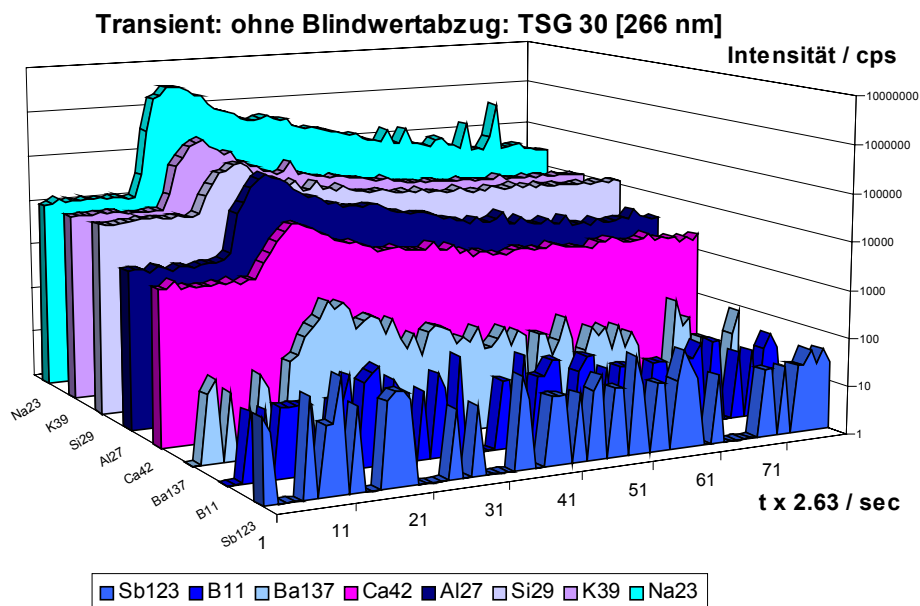


Abbildung 26: Signalverlauf, transientes Signal, LA-ICP-MS, TSG,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Der gezeigte Signalverlauf wurde unter den Bedingungen  $P = 380 \text{ mJ}$ ,  $S = 20$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 266 \text{ nm}$  für TSG erhalten. Die Elemente Bor, Antimon und Barium waren nach LA-ICP-MS und Aufschluß nicht nachweisbar. Der Signalverlauf gibt hier das Grundrauschen des Detektors wieder. Oberhalb ihrer Bestimmungsgrenze werden die Elemente Natrium, Aluminium, Silizium, Kalium und Natrium erfaßt. Die Signalkurve steigt bei allen erfaßbaren Elementen nach einer Totzeit von  $t_0 = 5.03 \text{ Sekunden}$  steil an. Zu diesem Zeitpunkt trifft der Teilchenstrom auf den Detektor, die Signalkurve durchläuft im Bereich von  $t = 6.94 - 7.74 \text{ Sekunden}$  ein Maximum, um nach etwa  $t = 22.06 - 25.16 \text{ Sekunden}$  asymptotisch auf ihren Ausgangswert zurückzufallen.

#### 3.2.9.4.2 Quantitative Messungen an TSG

Zur Gehaltsbestimmung aus transienten Signalen wurde das Peakmaximum der Messungen bestimmt und mit Hilfe der aufgestellten Kalibrierfunktion ausgewertet (siehe auch: Kapitel 3.2.6.3). Das TSG-Glas läßt sich durch die Mengenelemente Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Silizium eindeutig charakterisieren. Neben den

zertifizierten Werten lagen Ergebnisse aus statischen Messungen mit LA-ICP-MS vor. Das Material wurde nach Fokussierung mit 20 Schuß pre-ablation ( $P = 380 \text{ mJ}$ ,  $S = 20$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  bei  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ) vorbereitet. Anschließend wurden die transienten Signale in 20 sweeps á 20 Einzelschüsse (1 Krater) aufgenommen.

Es wurde erwartet, daß sich der durch die Auswertefunktion der Kalibration berechnete, mittlere Gehalt aller 20 Messungen den zertifizierten Werten nähern sollte, während jede Einzelmessung den Elementgehalt einer Schicht repräsentiert und damit die durchschnittliche Zusammensetzung einer bestimmten Tiefe wiedergibt. Sollten die Elementgehalte einzelner Schichten verschieden sein, müßten Abweichungen über die einzelnen Messungen erkennbar sein.

Geht man von der theoretischen Annahme aus, daß durch jede Schußserie dieselbe Schichtdicke des Glases abgetragen würde, ließe sich aus der Kratertiefe nach dem Experiment die Ablationstiefe für jeweils 20 Schuß ableiten. Die unter den gewählten Laserbedingungen erzeugten Krater hatten eine Tiefe von ca.  $100 \mu\text{m}$ . Daraus errechnet sich ein theoretischer Abtrag von ca.  $5 \mu\text{m}$  pro sweep. Die beobachteten Krater hatten jedoch in der Regel halbkugelförmiges Aussehen mit einem Durchmesser von etwa  $150 \mu\text{m}$ , so daß unter dem Postulat gleicher Schichtdickenabträge anfangs mehr Material ablatiert werden müßte, als zum Ende des Experiments. Hoffmann erwähnt, daß die Kratertiefe mit jedem Puls um einen bestimmten Betrag zunimmt, solange die Ablationsbedingungen sich nicht ändern. Allerdings zeige sich, daß bei größeren Pulszahlen die Ablation des Materials immer geringer wird und schließlich ganz aufhört (gezeigt für Ablation an Mangankrusten). Als Gründe dafür kommen Kondensation des verdampften Materials am Boden des Kraters (Material wird nicht von der Trägergasströmung erreicht) und Defokussierung des Laserlichts mit zunehmender Kratertiefe in Frage [136].

Mit den durchgeführten Versuchen konnte gezeigt werden, daß die Bestimmung der Elementverteilung verschiedener Schichten über LA-ICP-MS grundsätzlich möglich ist. Die genaue Bestimmung der tatsächlich erreichten Ablationstiefe bedarf weiterer Untersuchungen. Die folgende Tabelle zeigt die errechneten Mittelwerte ausgewählter Isotope (berechnet als Oxid) aller Meßdurchgänge (sweeps 1-20), der ersten 4 Schichten (sweeps 1-4) sowie der letzten 10 Messungen (sweeps 11-20) im Vergleich zu den Referenzwerten:

Tabelle 44: Elementgehalte von TSG-Schichten, transiente Signale,  $\lambda=266$  nm

Isotop	sweeps 1-4 [g/100 g Oxid]	sweeps 11-20 [g/100 g Oxid]	sweeps 1-20 [g/100 g Oxid]	LA-ICP-MS 266 nm [g/100 g Oxid]	Wert [g/100 g Oxid]
<sup>23</sup> Na	9,45	13,94	12,44	11,50 ± 0,980	14,68 ± 0,26
<sup>24</sup> Mg	5,05	5,29	4,73	4,50 ± 0,160	4,45 ± 0,15
<sup>27</sup> Al	0,67	1,09	0,96	1,01 ± 0,127	1,16 ± 0,11
<sup>30</sup> Si	76,12	71,84	72,91	72,38 ± 0,860	71,91 ± 0,18
<sup>39</sup> K	0,44	0,65	0,59	0,50 ± 0,241	0,66 ± 0,12
<sup>42</sup> Ca	4,54	6,58	5,98	6,63 ± 0,377	6,56 ± 0,12

Zwischen den arithmetischen Mittelwerten der sweeps 1-4 und der sweeps 1- 20 sind deutliche Unterschiede bei fast allen gemessenen Isotopen erkennbar. Der Durchschnitt der sweeps 11-20 kommt den zertifizierten Werten am nächsten. Daraus kann gefolgert werden, daß die chemische Zusammensetzung der Oberfläche vom durchschnittlichen Elementgehalt abweicht. Diese Aussage bezieht sich zunächst nur auf den im Vergleich zur gesamten Probenoberfläche kleinen Kraterbereich. Die Richtigkeit der Messungen kann an dieser Stelle nicht beurteilt werden. Da Laserablation punktgenaue Informationen der Elementgehalte unter "Verbrauch" des Probenmaterials liefert, kann diese Stelle nach Beschuß nicht mehr mit einem weiteren Verfahren untersucht werden. An anderer Position der Probe könnte die Probe eine abweichende Zusammensetzung zeigen, so daß die Ergebnisse zunächst isoliert betrachtet werden müssen. Eine denkbare Alternative wären Oberflächenverfahren (z.B. TXRF, Totalröntgenfluoreszenz-Spektrometrie), die den Elementgehalt von Proben zerstörungsfrei messen können. Die entscheidende Erkenntnis des Experiments ist die grundsätzliche Eignung von Laserablation zur Unterscheidung von Elementgehalten verschiedener Schichten in Gläsern.

### 3.2.9.4.3 Tiefenprofil von TSG

Die grafische Darstellung der in Tabelle 44 zusammengefaßten Elementgehalte zeigt die Veränderung der Elementzusammensetzung über die einzelnen Schußserien. Diese Darstellung wird als Tiefenprofil bezeichnet.

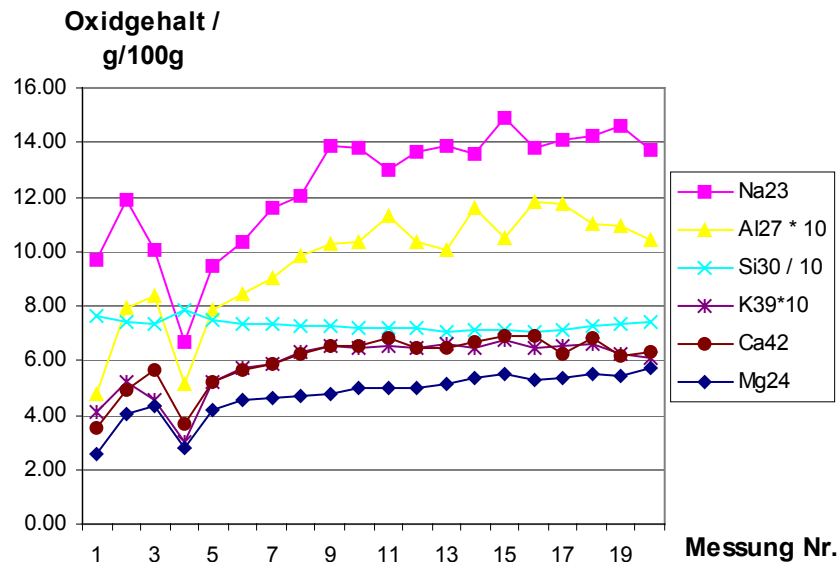


Abbildung 27: Tiefenprofil für TSG, LA-ICP-MS, transiente Signale,  $\lambda = 266$  nm

Nach den ersten 4 Meßzyklen ( $\Sigma = 80$  Laserschüsse) werden für die Gehalte der Alkali- und Erdalkalielemente die niedrigsten Werte gemessen, der Siliziumgehalt erreicht ein Maximum. In tieferen Schichten sinkt der Siliziumgehalt, während die restlichen Elementgehalte auf Werte ansteigen, die nahe an den zertifizierten Wert heranreichen. Zum Ende der Meßserie (= 400 Laserschüsse) sind die Elementgehalte mit den Ergebnissen der statischen LA-Messungen vergleichbar und liegen in der Regel nahe bei den Referenzwerten. Damit konnte gezeigt werden, daß die in Glasstrukturen enthaltenen Elemente nicht zwingend statistisch gleich verteilt sein müssen. Die Auswertung der Peakmaxima führt zudem zu annähernd richtigen Ergebnissen, sofern Schichten untersucht werden, die dem durchschnittlichen Elementgehalt des Glases entsprechen.

### 3.2.9.5 Untersuchungen an Fiolax®-Braunglas-Ampullen

#### 3.2.9.5.1 *Eingesetzte Proben*

Die an TSG entwickelte Methode zur Messung transienter Signale wurde an oberflächenbehandelten Fiolax®-Braunglas-Ampullen (Borosilikatglas) durchgeführt. Nachfolgend werden die untersuchten Proben beschrieben.

Tabelle 45: Glasmaterial zur Datenaufnahme transienter Signale

lfd. Nr.	Glasart	Typ	Oberflächenbehandlung	erwarteter Effekt
1	Fiolax®	Braunglas	nicht silikonisiert	Oberfläche unbehandelt
2	Fiolax®	Braunglas	silikonisiert, 2 h Rückfluß Toluol, 2 h 600 °C Muffel	Oberfläche mit Silizium- angereicherter Einbrennschicht
3	Fiolax®	Braunglas	silikonisiert, 2 h Rückfluß Toluol	Oberfläche mit organischer Dünnschicht von Silikonen, Dicke: wenige Monolagen
4	Fiolax®	Braunglas	silikonisiert	Oberfläche mit organischer Dünnschicht + Bulkschicht von PDMS

Aufgrund der unterschiedlich durchgeführten Oberflächenbehandlung sollten sich die eingesetzten Glasproben vor allem an ihrem Verhältnis des Siliziumsignals zu anderen Isotopen unterscheiden lassen. Durch Braunfärbung der Ampullen und der damit verbundenen besseren Absorption der Laserstrahlung war eine Ablation unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  mit geringer Anzahl von Laserpulsen ohne pre-ablation möglich.

#### 3.2.9.5.2 *Theoretische Erwartungen*

Glas Nr. 1 ist hinsichtlich seiner Zusammensetzung mit dem als Referenzstandard eingesetzten Fiolax®-Ampullenglas (Borosilikatglas) identisch. Die Silikonisierung mit Polydimethylsiloxan ohne Nachbehandlung (Glas Nr. 4) soll zu einer organischen Dünnschicht auf der Glasoberfläche führen, die direkt aufliegt und eine Dicke von einer bis wenigen Monolagen aufweist. Zusätzlich soll darüber eine Bulkschicht von PDMS zu finden sein, die in organischen Lösungsmitteln wie Toluol löslich ist. Demzufolge müsste Glas Nr. 3 lediglich mit einer organischen Dünnschicht versehen sein, während das Nachbehandeln in einem Muffelofen bei  $T = 600 \text{ °C}$  über 2 Stunden die Silikone

verdampfen bzw. einbrennen läßt, wodurch möglicherweise die Oberfläche an Silizium angereichert wird [135].

### 3.2.9.5.3 Signalverlauf der Messungen

Aufgrund der Vorgabe, die Laserablation-Messungen ohne pre-ablation, um über den maximalen Informationsgehalt zu verfügen, war die Datenaufnahme im Vergleich zu den vorhergegangenen TSG-Messungen vielfach schwieriger. Teilweise begann die Ablation erst nach der 3. oder 4. Schußserie. In anderen Fällen zündete gleich zu Anfang ein Plasma, das bei weiteren Serien nicht oder nur unregelmäßig zündete. Vermutlich wurde hinsichtlich der Energie nahe des Schwellenwertes gearbeitet, ab dem Laserablation überhaupt stattfindet. Eine weitere Erhöhung der Energie war geräteseitig ausgeschlossen. So blieb nur die Möglichkeit, den Laserfokus optimal einzustellen und nur die Meßserien auszuwerten, die erwartungsgemäß verliefen. Ein Beispiel für einen nicht idealen Meßverlauf zeigt die folgende Grafik.

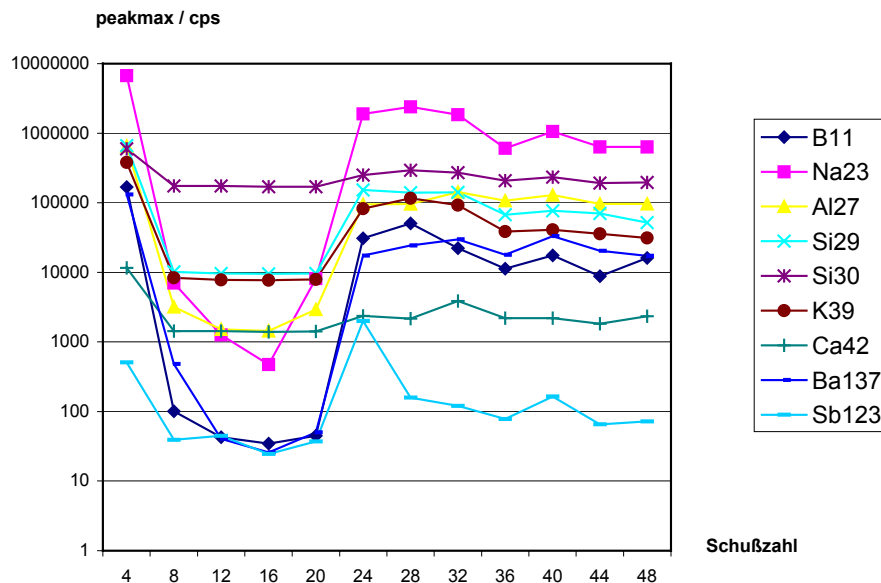


Abbildung 28: Verzögerte Plasmazündung, Fiolax® Probe 2,  $\lambda = 266$  nm transient

Hier zündete zu Anfang ein Plasma (Schuß 1-4), setzte die nächsten 4 Serien aus und zündete erneut in der 5. Serie (Schuß 21-24). Die Intensitätswerte der Serien sind danach relativ stabil, weiterer Beschuß würde zu einem Tiefenprofil führen. Die Kratertiefe betrug schätzungsweise zwischen 20 - 40  $\mu\text{m}$ . Aufgrund der konkaven Oberfläche waren die

Arbeiten gegenüber glatten Oberflächen erschwert. Zur Beurteilung des transienten Meßsignals wurde die 5. Meßserie (Schuß 21-24) ausgewählt. Die folgende Grafik gibt den Signalverlauf wieder:

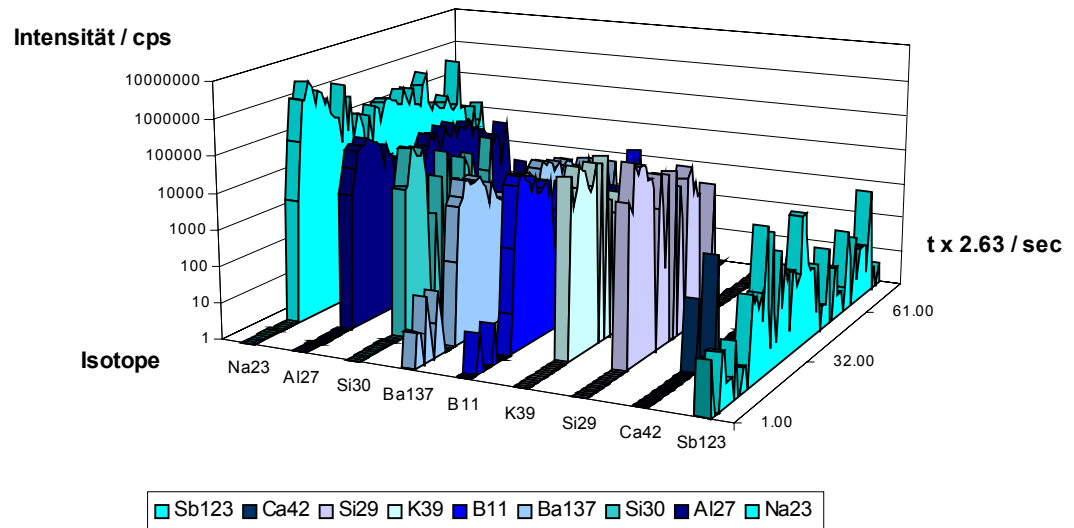


Abbildung 29: Fiolax®-Ampullen Probe 2; Schuß 21-24,  $\lambda = 266$  nm transient

Die dargestellten Intensitätswerte wurden um den Beitrag des Grundrauschens bereinigt. Man erkennt am Beispiel des  $^{30}\text{Si}$ -Signals, daß eine Auswertung derartiger Signalverläufe über die Peakhöhe gegenüber dem Flächenverfahren weniger fehlerbehaftet sein dürfte. Das Signal für  $^{123}\text{Sb}$  stellt den Bereich unterhalb der Bestimmungsgrenze dar.

#### 3.2.9.5.4 Ergebnisse der Untersuchungen

Zur Auswertung wurden zunächst die Intensitätsverhältnisse von Silizium zu den Elementen Bor, Natrium, Aluminium, Kalium, Calcium und Barium der unbehandelten Probe Nr. 1 bestimmt. Anschließend wurden die Verhältnisswerte der Proben 2-4 dieser Zielgröße gegenübergestellt.

Ausgehend von der unbehandelten Glasprobe Nr. 1 sollten sich die Gläser Nr. 2 u. 3 durch einen Anstieg des Siliziumgehaltes charakterisieren lassen, hingegen sollte Glas Nr. 4 hinsichtlich seiner Elementgehalte der Probe Nr. 1 ähnlicher sein. Da sich durch Silikonisierung vor allem der Gehalt von Silizium auf der Oberfläche ändert, erschien der Vergleich von Intensitätsverhältnissen geeignet, um die Proben anhand ihrer veränderten

Oberflächenstruktur unterscheiden zu können. Die Messungen erfolgten ohne pre-ablation, die Datenaufnahme wurde mit 10 Schußserien á 4 Laserschüssen (1 Krater) bei  $P = 380 \text{ mJ}$ ,  $S = 20$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$  unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  durchgeführt.

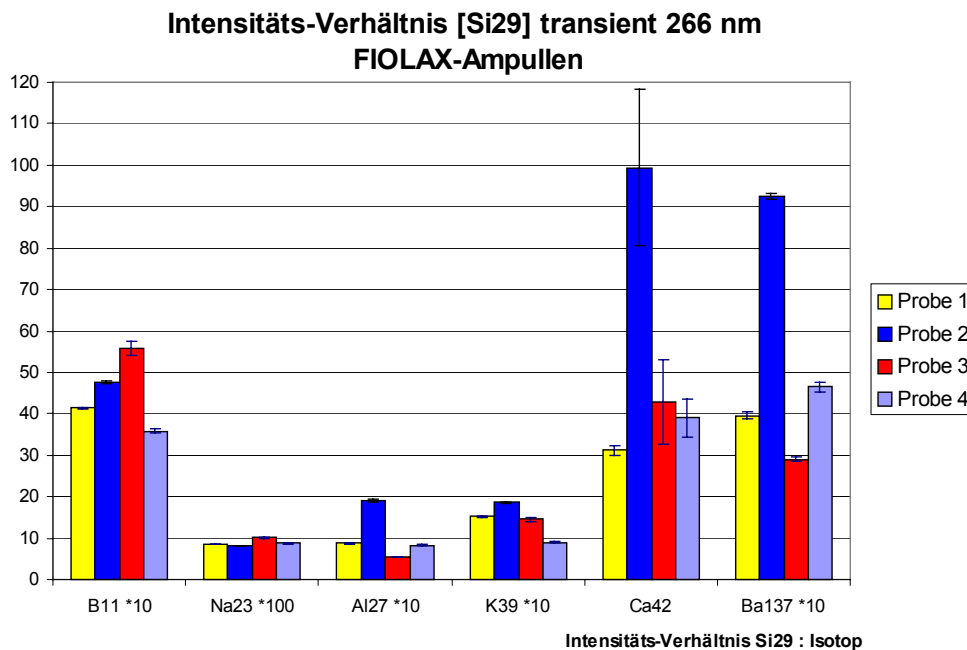


Abbildung 30: Intensitätsverhältnisse von Fiolax®-Ampullen, transient  $\lambda = 266 \text{ nm}$

Aus der Grafik wird deutlich, daß Unterschiede der Elementverteilung verschiedener Proben über die Intensitätsverhältnisse bei  $\lambda = 266 \text{ nm}$  erkannt werden können. Die Ergebnisse sind jedoch nicht ganz schlüssig. Probe 2 zeigt gegenüber Probe 1 und 4 für die Elemente Bor, Aluminium, Kalium, Calcium und Barium höhere Silizium-Elementverhältnisse. Diese Elemente sind folglich an der gemessenen Stelle niedriger konzentriert und der Siliziumgehalt ist damit im Vergleich zur unbehandelten Probe höher. Der Gehalt an Natrium bleibt dagegen etwa gleich. Demzufolge scheint der Einbrennprozeß im Muffelofen nach Silikonisierung bei Fiolax®-Ampullen einen mit LA-ICP-MS detektierbaren Einfluß auf die Elementzusammensetzung zu haben.

Probe 3 zeigt nur bei den Elementen Bor und Calcium niedrigere Gehalte, während die übrigen Elementkonzentration etwa den Ausgangskonzentrationen von Probe 1 entsprechen. Die ermittelten Intensitätsverhältnisse der Probe 3 sind nicht ausreichend, um eine Silikonisierung der Glasoberfläche nach Toluol-Behandlung nachzuweisen.

Probe 4 wurde ohne Nachbehandlung silikonisiert und ähnelt in ihrer Elementzusammensetzung weitestgehend dem nicht behandelten Ampullenglas. Die



erhaltenen Intensitätsverhältnisse sind denen der Probe 1 sehr ähnlich. Der Kaliumgehalt wird vergleichsweise höher ermittelt, der Bariumgehalt liegt demgegenüber etwas niedriger. Die dünne Silikonschicht auf der Glasoberfläche der Ampulle läßt sich mit dem eingesetzten Laserablations-Verfahren nicht eindeutig identifizieren.

#### *3.2.9.5.5 Zusammenfassung und Ausblick*

Ein signifikanter Unterschied der oberflächenbehandelten Ampullengläser im Vergleich zum unbehandelten Glas ist nur bei Probe 2 erkennbar. Die Intensitätsverhältnisse der meisten gemessenen Isotope weichen hier von denen der unbehandelten Probe ab. Die durch den Einbrennprozeß nach Silikonisierung veränderte Elementzusammensetzung ist demnach bei Fiolax®-Ampullen mit LA-ICP-MS detektierbar. Eine Silikonisierung mit und ohne Toloul-Nachbehandlung (Proben 3 und 4) ist mit diesem Verfahren nicht eindeutig nachweisbar. Gegenüber der unbehandelten Probe werden jedoch Abweichungen der Intensitätsverhältnisse für die Elemente Bor, Kalium, Calcium und Barium registriert. Bessere Ergebnisse sind vorstellbar, wenn in den Proben durch Röntgenstrahlung Farbzentren (= Elektronenfehlstellen) erzeugt werden. Durch die hervorgerufene Farbigkeit des vormals transparenten Materials ließe sich möglicherweise mit niedrigeren Laserenergien eine schichtweise Elementzusammensetzung präziser als mit dem eingesetzten Verfahren bestimmen [143].

### **3.2.10 Robustheit des LA-ICP-MS-Verfahrens**

Die Robustheit eines analytischen Verfahrens ist ein Maß seiner Kapazität, gegenüber geringen, aber überlegten Änderungen der Methodenparameter stabil zu bleiben. Sie ist ein Hinweis auf die Zuverlässigkeit im Routinebetrieb [82]. Die Robustheit sollte während der Methodenentwicklung betrachtet werden. Kritische Parameter müssen identifiziert und durch geeignete Maßnahmen im Einsatz des Prüfverfahrens kontrolliert werden, z.B. in einem Systemeignungstest. Zu den kritischen Parametern gehören im Fall der LA-ICP-MS u.a. Material- und Oberflächeneigenschaften der Probe, Probenvorbereitung, Laserbetriebsbedingungen, Temperatur, Empfindlichkeit des Massenspektrometers sowie Laserstrahlfokussierung.

Aus den mit LA-ICP-MS erhaltenen Ergebnissen lassen sich hinsichtlich der Robustheit des Verfahrens zur Untersuchung von Gläsern folgende Forderungen ableiten:

1. Der eingesetzte Laser muß regelmäßig hinsichtlich seiner Leistung, Optik und Strahleigenschaften geprüft werden.
2. Die Fokussierung des Laserstrahls hängt von der Art der untersuchten Proben ab. Sie hat maßgeblichen Einfluß auf das Meßergebnis und sollte mit erhöhter Sorgfalt vorgenommen werden.
3. Die untersuchten Glasproben sollten eine ebene, unbehandelte Oberfläche zeigen.
4. Die Proben sollten frei von äußeren Verunreinigungen sein; gegebenenfalls muß mit einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methanol, gereinigt werden.
5. Im Bedarfsfall können Glasproben, deren Ablationsverhalten die Zündung von Laserplasmen erschwert oder verhindert, mattiert bzw. angeschliffen werden. In jedem Fall muß geprüft werden, ob die mechanische Behandlung die Richtigkeit der Ergebnisse beeinflußt.
6. Die Messungen mit einem Massenspektrometer sollten nur in dem vom Hersteller spezifizierten Temperaturbereich durchgeführt werden. Optimale Meßbedingungen erhält man durch Klimatisierung des Meßplatzes.
7. Die Empfindlichkeit des Massenspektrometers hängt im wesentlichen von einer regelmäßigen Gerätequalifizierung ab. Dazu gehören neben der Prüfung der Detektorleistung mittels Standardlösungen auch das 'Tuning' über die Software sowie die periodische Reinigung der Quelle und des Einlaßsystems (Skimmer, Konen, Dichtungen, etc.).

### **3.2.11 Kraterbeschaffenheit in Gläsern**

#### **3.2.11.1 Allgemeine Beobachtungen**

Die durch Laserablation in den Probegläsern erzeugten Krater waren in der Regel kreisförmig. In seltenen Fällen wurde halbmondförmiges oder ellipsoides Aussehen beobachtet. Unterschiede zwischen der Form der Krater und deren Tiefe waren eindeutig materialabhängig, d.h. bei gleichen Laserbedingungen (Wellenlänge, Leistung, Frequenz, Anzahl Pulse, Fokus) ließen sich in Gläsern verschiedener Klassen unterschiedliche Krater erzeugen. Versuchsreihen mit veränderten Laserbedingungen zeigten, daß insbesondere durch die Fokussierung der Kraterdurchmesser, aber auch die Kraterform beeinflussbar waren. Desweiteren hatten die gewählte Wellenlänge und die Laserleistung Auswirkungen auf die Kraterbeschaffenheit. Die Erhöhung der Zahl an Laserpulsen (> 450) führte grundsätzlich zu tieferen Kratern, bis die Ablation bei Größenordnungen zwischen 700 - 1200 Pulsen zum Stillstand kam. Nach diesem Zeitpunkt sank die Höhe der detektierten Intensitäten aufgrund geringeren Materialabtrags ab. Anschließend konnte über dem entstandenen Krater kein neues Plasma gezündet werden - die Ablation des Probenmaterials an dieser Stelle war damit endgültig beendet. Die große Spanne von 700 - 1200 Laserpulsen deutete an, daß sich der Endpunkt der Laserablation nicht exakt reproduzieren ließ.

### 3.2.11.2 Einfluß der Fokussierung

Die Fokussierung des Laserstrahls hatte unter beiden eingesetzten Wellenlängen erheblichen Einfluß auf Durchmesser und Tiefe der erzeugten Krater. Der damit verbundene, unterschiedliche Materialabtrag (Gesamtmenge, Repräsentativität) erklärt unregelmäßige Signalverläufe bis hin zu quantitativen Ergebnissen mit mangelhafter Präzision und Richtigkeit. Die Grafik zeigt Ablationskrater von BCR (Bleiglas) bei  $\lambda = 1064$  nm,  $P = 150$  mJ,  $S = 420$ ,  $F = 10$  Hz. Der eingeblendete Maßstab zeigt gesamt 100  $\mu\text{m}$ , ein Teilstrich steht für 10  $\mu\text{m}$ .

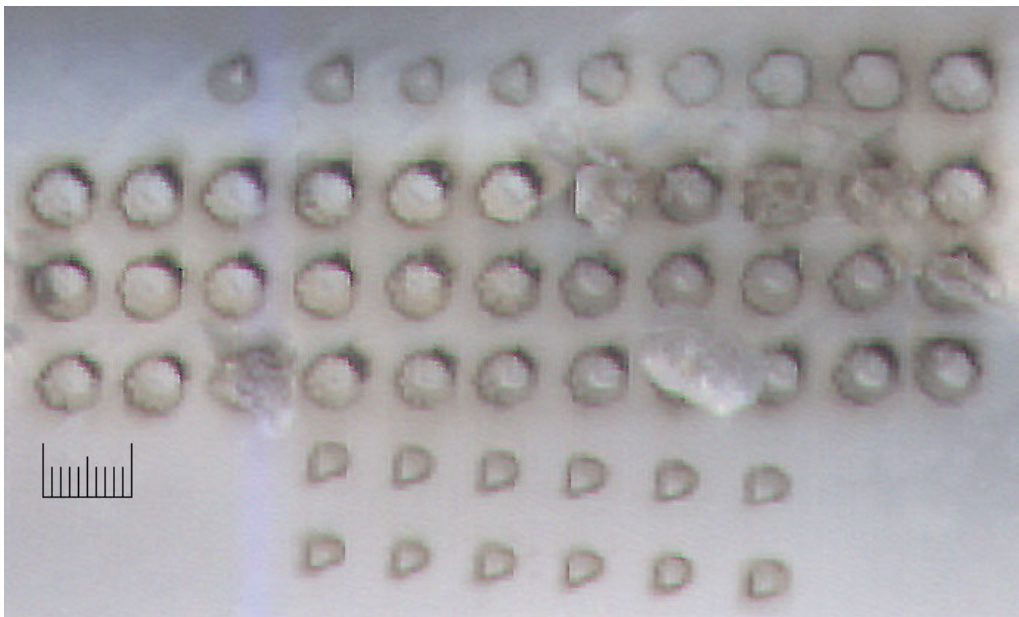


Abbildung 31: BCR (Vorderseite), LA-ICP-MS, statische Signale,  $\lambda = 1064$  nm

In der oberen Reihe ist die Fokussierung ausgehend von der Probenoberfläche in 250- $\mu\text{m}$ -Schritten erhöht worden (von rechts nach links: 1. Krater, Fokus auf Oberfläche; 9. Krater, Fokus 2000  $\mu\text{m}$  über Oberfläche). Es ist deutlich zu erkennen, daß der Kraterdurchmesser von etwa 100  $\mu\text{m}$  (1. Krater) auf etwa 40  $\mu\text{m}$  (7. Krater) zurückgeht. Weiterhin erscheint bei Fokussierung nahe der Oberfläche der Randbereich unregelmäßiger. Der 7. Krater zeigt die gleichmäßigste Beschaffenheit der 9 Krater. Der Laserfokus wurde an dieser Stelle auf 1500  $\mu\text{m}$  über der Probenoberfläche eingestellt.

Die zweite bis vierte Kraterreihe von oben wurde mit oberflächennaher Fokussierung erzeugt. Teilweise werden hier größere Stücke des Probenmaterials abgetragen, wodurch der Kraterand ausfranst bzw. seine Kontur verliert (von rechts nach links: 2. Reihe, Krater 1-5; 3. Reihe, Krater 1; 4. Reihe, Krater 4 + 9).

Die 5. und 6. Reihe wurde mit der hinsichtlich Kraterbeschaffenheit als optimal erkannten Fokussierung von 1,5 cm über der Glasoberfläche geschossen. Die Krater sind nicht ideal kreisförmig, zeigen jedoch reproduzierbaren Durchmesser.

Die Untersuchungen wurden auch mit Borosilikatglas (DRN) und Natron-Kalk-Glas (TSG) durchgeführt. Diese Glasarten lagen würfelförmig mit transparenten Seitenflächen vor, so daß gegenüber den durch den Anschnitt mattierten Seiten des BCR die Tiefe der Krater besser erkennbar war. Die gemessene Tiefe von 12 verschiedenen Kratern bei oberflächennaher Fokussierung schwankte zwischen 0,1 - 2,0 mm, die relative Standardabweichung betrug RSD = 52 % (DRN). Die Änderung des Laserfokus auf 1500  $\mu\text{m}$  über der Probenoberfläche führte zu einer Verbesserung der Streuung um den Faktor 5 (RSD < 10 %, DRN).

Die Fokussierung des Laserstrahls in die Probe führte zu Durchschüssen des Materials. Teilweise wurde die Probenunterseite mit Plasmazündung ablatiert, in anderen Fällen durchdrang nur der Laserstrahl in einem dünnen Kanal die Probe. Je nach Material zeigte der Kanal seitliche Ausfransungen. Die Durchschußkanäle waren hauptsächlich bei Bleiglas sehr unregelmäßig ( $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$ ,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ).



Abbildung 32: BCR (Rückseite), Durchschuß, LA-ICP-MS, statisch,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

### 3.2.11.3 Einfluß der Laserwellenlänge

Durch die Wahl der Laserlänge war die Kraterbeschaffenheit in allen Glasarten beeinflussbar. Dies zeigte sich insbesondere bei Proben geringer Dicke. Am Beispiel eines konkaven Borosilikatglases (Meßzylinderbruchstück) sind die Unterschiede der Kraterform deutlich zu erkennen ( $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$ ,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ).

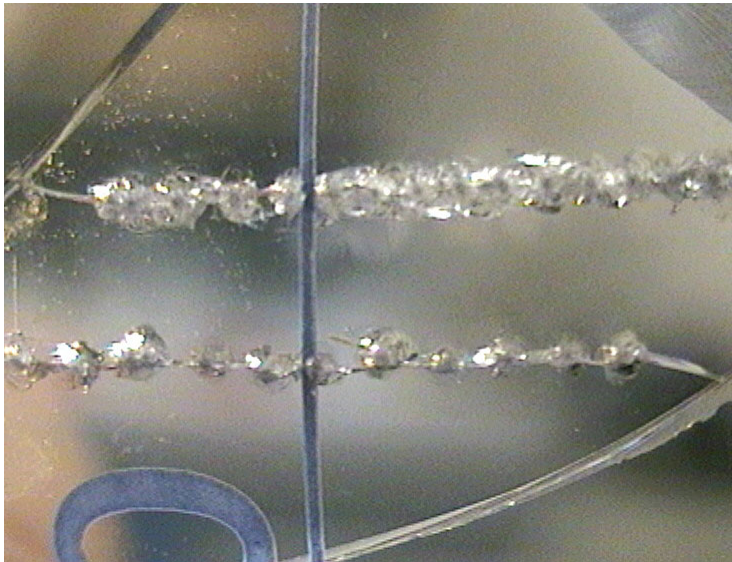


Abbildung 33: Meßzylinder, LA-ICP-MS, statische Signale,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Beide Schußserien (1. und 2. Reihe) führten zu sehr unregelmäßigen Kratern, deren Ränder größtenteils zerfasert und ungleichmäßig waren. Die geringe Materialdicke (ca.  $1,5 \text{ mm}$ ) hielt den Laserbeschuß nicht aus, was sich in den sichtbaren Rissen entlang der Kraterreihe als auch im gesamten Material zeigte. Zum Größenvergleich der Krater kann der Eichstrich des Meßzylinders herangezogen werden. Dessen Dicke beträgt etwa  $30 \mu\text{m}$ . Die beobachteten Krater zeigten demzufolge einen Durchmesser von ca.  $90 - 200 \mu\text{m}$ .

Der Wechsel der Wellenlänge auf  $\lambda = 266 \text{ nm}$  verbesserte die Kraterqualität erheblich. Die Grafik zeigt dasselbe Probenmaterial. Es wurde zur verbesserten Ablation angeschliffen ( $P = 320 \text{ mJ}$ ,  $S = 550$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$ ,  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ).



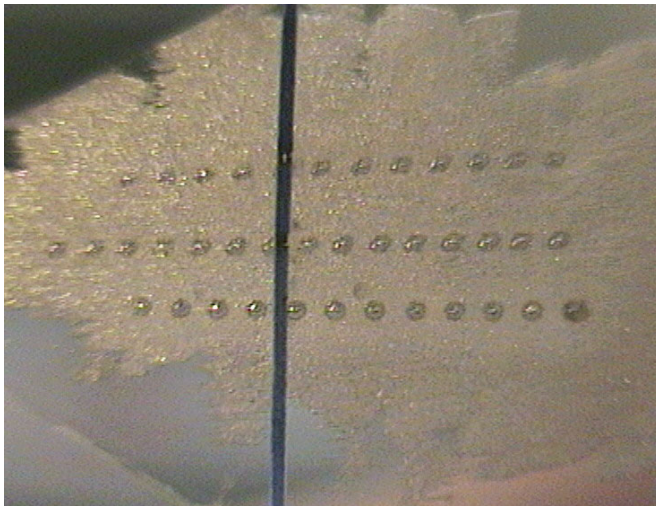


Abbildung 34: Meßzylinder, LA-ICP-MS, statische Signale,  $\lambda = 266 \text{ nm}$

Die Kraterform ist bei allen drei Schußserien gleichmäßig, der Kraterrand klar konturiert. Der Durchmesser beträgt ca.  $30 - 40 \mu\text{m}$  und ist sehr gut reproduzierbar. In der Mitte jeden Kraters erkennt man einen schwarzen Punkt, der den eigentlichen, durch die auftreffende Laserstrahlung hervorgerufenen Krater kennzeichnet. Um diesen Bereich herum wurde als Folge des über dem Krater gezündeten Plasmas konzentrisch Material aus geringerer Tiefe verdampft. Diese Beobachtungen decken sich mit Literaturangaben über die Kraterstruktur nach Ablation von Quarzoberflächen [136].

#### 3.2.11.4 Einfluß der Probenoberfläche

Die gewählten Laserbedingungen ließen auch eine Ablation von deutlich konkaven, sehr dünnwandigem Material zu. Als Beispiel wird hier die untersuchte Braunglas-Ampulle gezeigt ( $P = 150 \text{ mJ}$ ,  $S = 420$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$ ,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ).



Abbildung 35: Braunglas-Ampulle, LA-ICP-MS, statische Signale,  $\lambda = 1064 \text{ nm}$

Die obere Reihe wurde entlang des tiefsten Punkts der Innenwandkrümmung geschossen, die untere Reihe auf der ansteigenden Flanke. Während in der ersten Reihe gleichmäßig gerundete Krater produziert wurden, änderte sich die Kraterform bei Beschuß der Probenflanke. Dennoch ließen sich die Krater der zweiten Reihe auswerten, die Ergebnisse zeigten jedoch im Vergleich zur ersten Serie erhöhte Streuung ( $P = 320 \text{ mJ}$ ,  $S = 520$ ,  $F = 10 \text{ Hz}$ ,  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ).

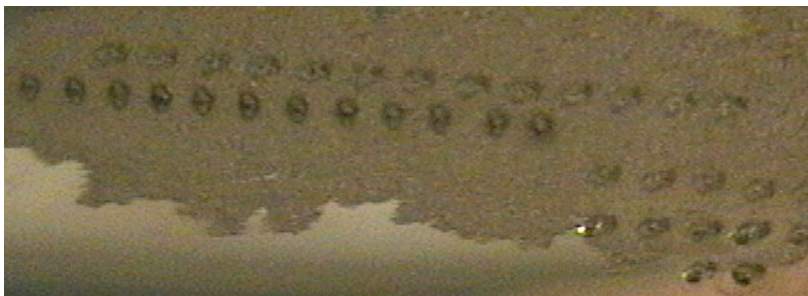


Abbildung 36: Braunglas-Ampulle, LA-ICP-MS, statische Signale,  $\lambda = 266 \text{ nm}$

Die unter  $\lambda = 266 \text{ nm}$  erzeugten Krater sind im Vergleich zu den Einschüssen mit der Grundwellenlänge kleiner (ca.  $30 \mu\text{m}$ ). Die Form ist wie unter  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  nahezu kreisförmig, jedoch verbessert sich die Kraterqualität nicht signifikant.

### 3.2.12 Zusammenfassung: Laserablation von Gläsern

Das gezeigte Laserablation-Verfahren ist sowohl mit einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ , als auch mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 266 \text{ nm}$  zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der chemischen Zusammensetzung von Gläsern geeignet. Die chemische Zusammensetzung der vorwiegend im pharmazeutischen Bereich eingesetzten Borosilikat- und Natron-Kalk-Gläser läßt sich durch LA-ICP-MS mit guter Richtigkeit und akzeptabler Präzision bestimmen. Die besten Ergebnisse wurden bei der Untersuchung von Natron-Kalk-Glas erreicht (TSG). Aber auch Bleiglas ist im Rahmen der gezeigten Meßungenauigkeit richtig und präzise prüfbar. Mit dem eingesetzten Verfahren lassen sich Gläser zweifelsfrei einer bestimmten Glasart zuordnen. Zusätzlich erhält man verlässliche Informationen über die chemische Zusammensetzung der Gläser, wobei nicht nur Oxidgehalte im Prozentbereich, sondern auch im Spurenbereich erkannt werden. So wurde beispielsweise in Fiolax<sup>®</sup>-Glas das Vorhandensein von Titan (durchschnittlicher Gehalt etwa  $c = 0,05 \pm 0,018 \text{ g/100 g}$ ; ber. als  $\text{TiO}_2$ ) nachgewiesen, das vermutlich aus Beimengungen von Titandioxid stammt, jedoch nicht zertifiziert war. Der Vergleich mit den nach Aufschluß erhaltenen Werten stützt dieses Ergebnis.

Ein großer Vorteil der LA-ICP-MS ist ihre Schnelligkeit. Ohne jede Probenvorbereitung können im günstigsten Fall schon nach wenigen Minuten Untersuchungszeit qualitative und quantitative Aussagen über die Zusammensetzung eines Probenmaterials gemacht werden. Voraussetzung hierfür sind vorausgegangene Gerätequalifizierung und Kalibrierung mit geeignetem Standardmaterial. Nachteilig wirkt sich die Begrenzung des Arbeitsbereichs der zu prüfenden Isotope durch die Elementkonzentration der Kalibrierproben aus. Festproben können nicht, wie in der Flüssiganalyse mit ICP-MS möglich, einsatzgerecht verdünnt werden. Für die Erweiterung des Arbeitsbereichs müssen jeweils neue Referenzstandards zugekauft werden, sofern die Herstellung von eigenem Material im Labormaßstab nicht möglich ist.

Die Ergebnisse der Laserablation-Messungen wurden mit den Resultaten der ICP-MS-Bestimmungen nach Säureaufschluß verglichen. Für alle Isotope außer Aluminium und in einem Fall Titan wurde eine gute Übereinstimmung festgestellt. Einzelne, zufällige Abweichungen wurden auf mögliche Interferenzen oder schwache Empfindlichkeit des Detektors zurückgeführt. Die Ergebnisse für Aluminium nach Aufschluß von Borosilikatglas lagen um bis zu 85 % unter den zertifizierten Werten. Als Gründe wurden die Bildung schwerlöslicher Aluminium-Trifluoride sowie ein nicht vollständiger Aufschluß angeführt. Es konnte gezeigt werden, daß von dieser Problematik nur Borosilikatgläser betroffen waren, während die Ergebnisse für Natron-Kalk- und Bleiglas keine Auffälligkeiten zeigten. Bei dieser Betrachtung muß berücksichtigt werden, daß Borosilikatgläser in der Regel größere Anteile an Aluminiumoxid enthalten (5 - 7 %), die untersuchten Natron-Kalk- und Bleigläser jedoch maximal bis 1 % Aluminiumoxid. Möglicherweise begünstigt ihre chemische Zusammensetzung und damit zusammenhängend eine von Borosilikatglas räumlich abweichende Struktur den Aufschluß von Aluminiumoxid unter den gewählten Bedingungen. Zur Verbesserung der Aufschlußergebnisse sollte der Einsatz von Perchlorsäure erwogen werden.

Die Ergebnisse beider Laserwellenlängen im direkten Vergleich zeigten keine deutlichen Unterschiede. Interessant war die Beobachtung, daß sich die Präzision der Bestimmungen von Alkali-Elementen (Na, K), sowie häufiger auch die von Calcium bei allen geprüften Proben unter Beschuß mit  $\lambda = 266$  nm bei gleichbleibender Richtigkeit verschlechterte, während die Präzision der übrigen Isotope bei beiden Wellenlängen ( $\lambda = 266$  und 1064 nm) in etwa auf gleichem Niveau blieb. Hierfür könnten unterschiedliche thermodynamische Vorgänge während der Laserablation verantwortlich sein, die zu insgesamt unruhigen Signalverläufen und damit zu schlechterer Präzision führen könnten.

Durch die Aufnahme transienter Signale bei Natron-Kalk-Glas (TSG) konnten Tiefenprofile erstellt werden. Dabei zeigten sich erkennbar unterschiedliche



Elementzusammensetzungen von der Oberfläche bis zu einer Kratertiefe von etwa 100  $\mu\text{m}$ . Weiterhin ließen sich quantitative Auswertungen über die Peakmaxima der Signalkurve mit Hilfe der aufgestellten Kalibrierfunktion vornehmen. An silikonisierten und verschieden nachbehandelten Fiolax®-Braunglas-Ampullen wurden mit Hilfe transienter Signale bei einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 266 \text{ nm}$  Unterschiede über Intensitätsverhältnisse gefunden. Dabei ließen sich Proben, deren Silikonisierung durch Einbrennvorgänge fixiert war, an ihrem Verhältnis der Isotopintensitäten von Silizium zu Bor, Natrium, Aluminium, Kalium, Calcium und Barium von unbehandelten Proben deutlich unterscheiden.

Die Laserbedingungen wurden im Hinblick auf die Qualität der aufgezeichneten Signale, der Meßergebnisse und der beobachteten Kratertiefe optimiert. Es wurden Methoden erstellt, die mit Hilfe statischer und transienter Signalverläufe qualitative und quantitative Aussagen über die chemische Zusammensetzung von Gläsern möglich machen. Die statistische Prüfung zeigte weitestgehend Normalverteilung und Homoskedaschizität der aufgenommenen Daten. Die nach linearer Regression erhaltene Kalibrierfunktion sollte bei dauerhaftem Einsatz des Verfahrens mindestens wöchentlich neu erstellt werden, da anderenfalls die Genauigkeit der Ergebnisse signifikant schlechter wird. Die LA-ICP-MS-Messungen an Gläsern konnten mit beiden geprüften Laserwellenlängen ( $\lambda = 1064$  und  $266 \text{ nm}$ ) durchgeführt werden. Aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit der erzeugten Krater sollten Prüfungen an pharmazeutisch verwendeten Gläsern mit einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 266 \text{ nm}$  vorgenommen werden. Desweiteren wird unter dieser Wellenlänge der Umgang mit mechanisch empfindlichen Proben, z.B. dünnwandigen Ampullen insofern erleichtert, als unter kurzwelligen, weniger energiereichen Laserpulsen seltener Materialbruch während der Messung auftritt.

### **3.3 Aufschlusverfahren für Gläser**

#### **3.3.1 Wahl des Aufschlußverfahrens**

Glas ist in der Regel unlöslich in Wasser, Lösungsmitteln und Säuren. Einzig Flußsäure vermag Glas aufzulösen [105]. Zur Untersuchung von Glasproben mit ICP-MS müssen feste Glasproben in flüssige Form überführt werden. In der Literatur werden zum Aufschluß von Glas verschiedene Verfahren angeführt. Im allgemeinen werden Gemische aus konzentrierten Säuren wie Flußsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Salzsäure und Perchlorsäure genannt [18, 30, 105]. In jüngeren Laborvergleichsuntersuchungen der Glasindustrie wird ein Gemisch von Flußsäure, Perchlorsäure und Salpetersäure

eingesetzt. Mit diesem Gemisch ist ein offener Aufschluß bei  $T = 160\text{ °C}$  in PTFE- oder Platinschalen möglich [6].

### 3.3.2 Aufschlußverfahren

Aufgrund der Sicherheitsvorschriften für den Umgang mit Perchlorsäure wurde entschieden, den Säureaufschluß nur mit Salpetersäure und Flußsäure in einer geschlossenen Druckaufschlußapparatur durchzuführen. Nachteilig ist dabei, daß durch Bildung von flüchtigem  $\text{SiF}_4$  die Bestimmung von Silizium in den aufgeschlossenen Proben nicht mehr möglich ist. Eine Alternative ist der Soda-Pottasche-Aufschluß, der unter Erhalt von Silizium verläuft. Diese Variante wird u.a. bei der Mikroanalyse von antiken Glasgefäßen eingesetzt [106]. Durch die Verwendung von Referenz-Glasstandards liegen für diese Proben allerdings zertifizierte Werte des jeweiligen Siliziumgehalts vor. In Anbetracht dessen wurde darauf verzichtet, Siliziumgehalte der Proben über Schmelzen und ICP-MS-Detektion zu ermitteln.

Um jedwede Kontamination zu vermeiden, wurde alle Arbeiten unter Laminar-Air-Flow durchgeführt. Zur Durchführung wurde der Gasphasenaufschluß gewählt. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, daß das aufzuschließende Probengut keinen direkten Kontakt mit der Aufschlußsäure hat. Erst bei höheren Temperaturen wirkt die dampfförmige Säure auf das Probengut ein. Der Effekt ist ein völlig kontaminationsfreier Aufschluß, da bis auf den Teflonzylinder kein Wandkontakt zu Aufschlußgefäß oder Säurelösung besteht. Memory-Effekte, die bei mehrmaliger Verwendung der Gefäße auftreten können, werden dadurch praktisch ausgeschlossen. Diese Technik wird seit mehreren Jahren erfolgreich zum Aufschluß schwerlöslicher Proben eingesetzt [137]. Die folgende Abbildung zeigt schematisch das Aufschluß-System:

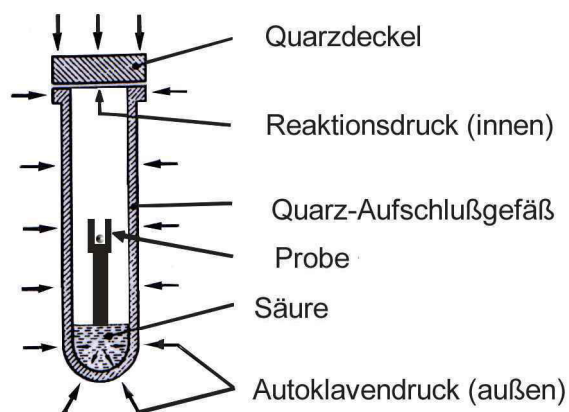


Abbildung 37: Aufschlußsystem für Gasphasenaufschlüsse

### 3.3.3 Probenvorbereitung

Glasproben müssen vor dem naßchemischen Aufschluß zerkleinert werden [6]. Es wurde eine Korngröße von  $k < 100 \mu\text{m}$  angestrebt. Die untersuchten Gläser (Ampullen, Infusionsflaschen, Laborglas und Glasstandards) wurden zunächst mit wenigen Millilitern halbkonzentrierter Salpetersäure (Suprapur®) gereinigt und anschließend mit Aqua bidest. gespült. Gefüllte Ampullen wurden vor der Reinigung geöffnet und der Inhalt verworfen. Danach wurden sie mit Aqua bidest. gespült sowie anschließend bis zum Rand gefüllt und bei  $T < 18^\circ\text{C}$  tiefgefroren. Durch die Ausdehnung des Eises zerbrachen die Ampullen derart, daß längliche Scherben und der runde Boden als ganze Stücke verfügbar waren. In einem sauberen Achatmörser wurden die derart vorzerkleinerten Proben zu Glasgrieß zerstoßen und gesiebt (Korngrößenverteilung  $k < 100 \mu\text{m}$ ). Nach Trocknen im Trockenschrank bei  $T = 105 \pm 2^\circ\text{C}$  zur Gewichtskonstanz erfolgte die Aufbewahrung des Glasgrießes in Kunststoff-Schnappdeckelgläschen.

Der Gasphasenaufschluß wurde in zwei Schritten durchgeführt: In einem ersten Schritt wurden die Gläser mit konzentrierter Flußsäure bei einer Temperatur von  $190^\circ\text{C}$  und einem Druck von 140 bar aufgeschlossen, gefolgt von einem zweiten Aufschluß mit konzentrierter Salpetersäure unter den gleichen Bedingungen. Glasstandards (Referenzmaterial) und Glasproben wurden in der Regel zweifach aufgeschlossen. Der Verlauf der Aufschlüsse wurde mit zeitabhängig aufgezeichneten Druck- und Temperaturdiagrammen auf Einhaltung der gewählten Bedingungen kontrolliert. Der Rückstand der aufgeschlossenen Proben wurde mit konz. Salzsäure aufgenommen und mit Aqua bidest. auf ein Endvolumen von 10,0 ml aufgefüllt. Die Qualität der Aufschlüsse wurde durch optische Begutachtung auf Klarheit und Schlierenfreiheit geprüft. Eine Übersicht der Aufschlußbedingungen ist unter Kapitel 4.5.4 zu finden.

### 3.3.4 Messung von Aufschlüssen

Die massenspektrometrische Untersuchung von Säureaufschlüssen erfolgte möglichst im Anschluß an das Aufschlußverfahren. Aufgeschlossene Proben wurden bis zum Einsatz verschlossen im Kühlschrank bei  $T < 6^\circ\text{C}$  gelagert. Vor der Messung wurden sie auf  $T = 20^\circ\text{C}$  temperiert. Jeder Aufschluß wurde mit ICP-MS dreimal gemessen, so daß ein endgültiges Meßergebnis den arithmetischen Mittelwert aus 6 Einzelmessungen darstellt.

### 3.3.5 Kalibration für Aufschlußlösungen

Für jedes zu bestimmende Element wurde eine externe Kalibration durchgeführt. Mit Isotopen-Standardlösungen wurden Mischstandards der zu messenden Isotope mit einem

Arbeitsbereich von 1 - 1000 ppb hergestellt (Kalibrationspunkte mit 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 ppb). Sofern nötig, wurden die Arbeitsbereiche auf z.B. 100 - 1000 ppb, 25 - 250 ppb oder 50 - 500 ppb verkleinert, um eine lineare Regression durchführen zu können. Im einzelnen wurden folgende Isotope gemessen:

$^6\text{Li}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^{10}\text{B}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{26}\text{Mg}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{39}\text{K}$ ,  $^{42}\text{Ca}$ ,  $^{44}\text{Ca}$ ,  $^{47}\text{Ti}$ ,  $^{50}\text{Ti}$ ,  $^{54}\text{Fe}$ ,  $^{57}\text{Fe}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{90}\text{Zr}$ ,  $^{94}\text{Zr}$ ,  $^{121}\text{Sb}$ ,  $^{123}\text{Sb}$ ,  $^{135}\text{Ba}$ ,  $^{137}\text{Ba}$ ,  $^{206}\text{Pb}$ ,  $^{207}\text{Pb}$

Beispielhaft wird hier die Kalibration für  $^{23}\text{Na}$  und  $^{50}\text{Ti}$  gezeigt. Die Ergebnisse der Kalibrationen der weiteren Isotope sind nachfolgend tabellarisch zusammengefaßt.

Tabelle 46: Kalibrationskennzahlen für  $^{23}\text{Na}$  und  $^{50}\text{Ti}$ , ICP-MS, Säureaufschlüsse

Parameter	Kürzel	$^{23}\text{Na}$	$^{50}\text{Ti}$
Arbeitsbereich	ppb	1 - 1000	1 - 1000
Anzahl Meßpunkte	n	9	9
Steigung $\pm$ sdv	$a_1$	$7611,5 \pm 283,08$	$1428,3 \pm 2,78$
Ordinatenschnittpunkt $\pm$ sdv	$y [x=0]$	$-173771 \pm 205887,5$	$555,1 \pm 1090,04$
Rest-Standardabweichung	sdv ( $y_c$ )	269617,8	1289,3
Verfahrens-Standardabweichung	sdv ( $x_0$ )	35,4	0,903
Korrelationskoeffizient	r	0,995	1,000

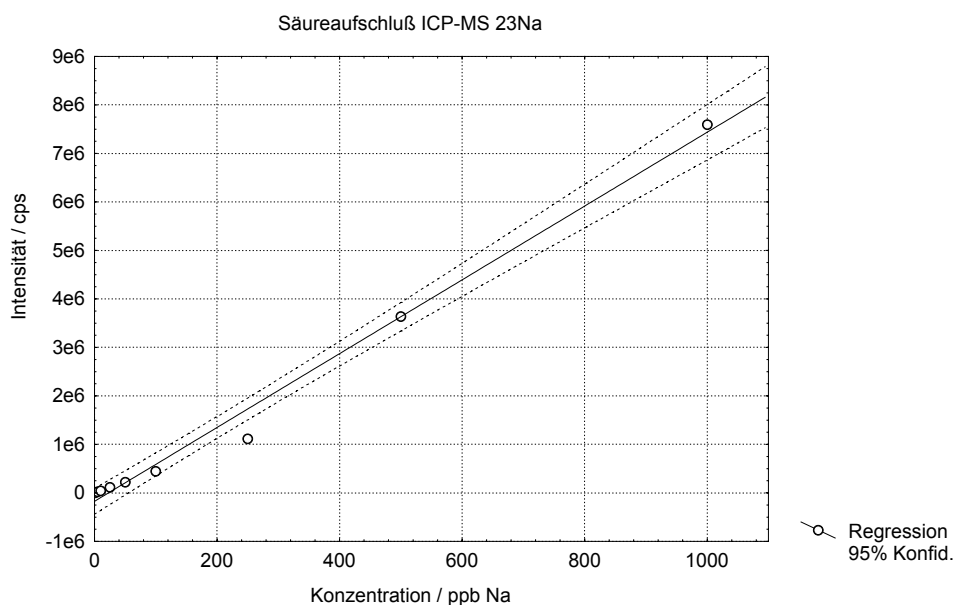


Abbildung 38:  $^{23}\text{Na}$ - Kalibration für Säureaufschlüsse, ICP-MS

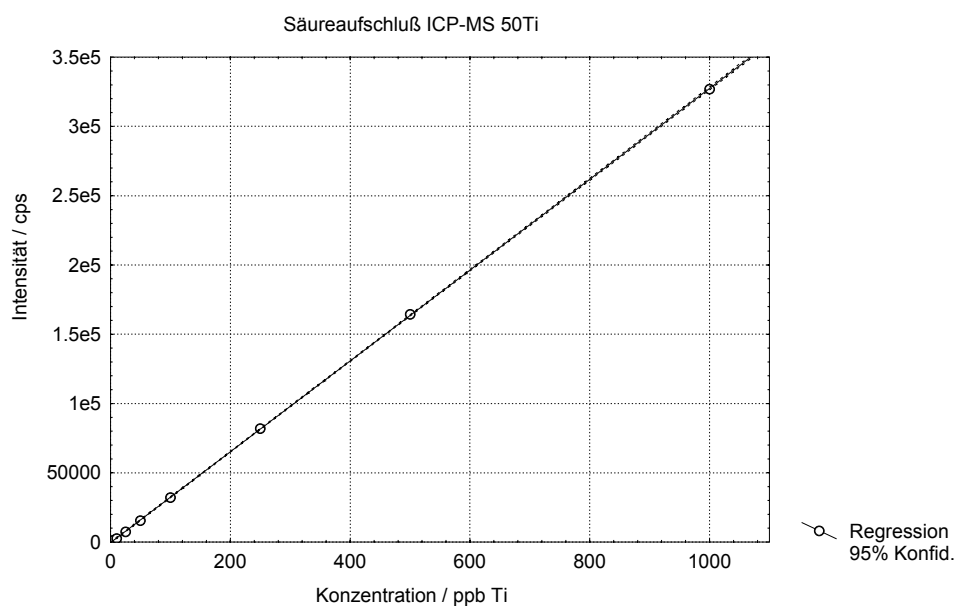


Abbildung 39: <sup>50</sup>Ti-Kalibration für Säureaufschlüsse, ICP-MS

Tabelle 47: Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope, ICP-MS, Säureaufschlüsse

Kürzel	n	a <sub>1</sub>	y [x=0]	sdv (yc)	sdv (x0)	r
<sup>6</sup> Li	9	42,8 ± 0,51	251,2 ± 369,94	484,5	11,3	0,999
<sup>7</sup> Li	9	806,3 ± 11,78	5565,2 ± 8570,09	11222,9	13,9	0,999
<sup>10</sup> B	9	70,2 ± 0,69	284,7 ± 499,85	654,6	9,3	0,999
<sup>11</sup> B	9	315,2 ± 3,00	1085,4 ± 2185,41	2861,9	9,1	0,999
<sup>24</sup> Mg	9	4971,9 ± 445,95	-181380,2 ± 324340,17	424736,4	85,4	0,973
<sup>26</sup> Mg	9	457,4 ± 5,38	2304,7 ± 3916,2	5128,4	11,2	0,999
<sup>27</sup> Al	9	3873,9 ± 21,65	4431,6 ± 8487,18	10038,7	2,5	0,999
<sup>39</sup> K	6	11834,8 ± 901,12	-567858,5 ± 903036,55	758239,5	64,1	0,988
<sup>42</sup> Ca	3	50,34 ± 4,16	-13786,7 ± 17372,76	2246,6	44,6	0,997
<sup>44</sup> Ca	4	177,1 ± 1,98	-18,57,8 ± 3321,3	1351,7	7,6	0,999

<sup>47</sup> Ti	9	409,9 ± 0,48	-736,3 ± 346,36	453,6	1,1	1,000
<sup>54</sup> Fe	6	328,8 ± 1,78	-3949,4 ± 1789,29	1502,4	4,6	0,999
<sup>57</sup> Fe	6	135,7 ± 0,67	-1799,7 ± 677,43	568,8	4,2	1,000
<sup>66</sup> Zn	9	746,7 ± 6,5	1837,3 ± 4712,3	6170,9	8,3	0,999
<sup>68</sup> Zn	9	547,4 ± 4,31	1680,0 ± 3137,79	4109,1	7,5	0,999
<sup>90</sup> Zr	7	5050,6 ± 138,22	-29397,0 ± 28972,93	30272,5	6,0	0,998
<sup>94</sup> Zr	8	1933,3 ± 30,29	-15639,7 ± 11876,05	14047,1	7,3	0,999
<sup>121</sup> Sb	7	2674,5 ± 69,97	-14907,2 ± 14666,11	15323,9	5,7	0,998
<sup>123</sup> Sb	8	1974,4 ± 23,44	-11459,4 ± 9188,30	10868,0	5,5	0,999
<sup>135</sup> Ba	9	806,6 ± 5,83	2432,1 ± 4242,68	556,0	6,9	0,999
<sup>137</sup> Ba	8	1428,3 ± 2,78	555,1 ± 1090,04	1289,3	0,9	1,000
<sup>206</sup> Pb	8	2283,2 ± 12,05	2619,7 ± 4725,72	5589,6	2,4	0,999
<sup>207</sup> Pb	8	2101,7 ± 10,63	1813,4 ± 4168,7,98	4929,9	2,3	0,999

### 3.3.6 Statistische Prüfungen

Die Meßdaten wurden mit dem Test nach DAVID auf Normalverteilung geprüft, die Homogenität der Varianzen mittels F-Test überprüft. Alle Kalibrationen entsprachen den Prüfkriterien. Weiterhin wurde die Linearität nach MANDEL festgestellt. Für die Isotope Na, K, Ca, Ti, Fe und Zr wurde Linearität festgestellt. Bei den verbliebenen Kalibrationen wurde der Arbeitsbereich soweit verkleinert, bis das Testkriterium erfüllt war. Die Ausreißertests nach DIXON und GRUBBS verliefen in allen Fällen negativ.

### 3.3.7 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze des Verfahrens wurde aus dem Quotient des 3,3fachen Wertes der Standardabweichung der Leerwert-Messungen und der in der Kalibration ermittelten Empfindlichkeit nach Gleichung 7, die Bestimmungsgrenze aus dem 10fachen Wert nach Gleichung 8 (siehe dort) berechnet. Die folgende Tabelle gibt die berechneten LOD und LOQ für die einzelnen Kalibrationen wieder.

Tabelle 48: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für Säureaufschlüsse, ICP-MS

Isotop	LOD	LOQ
<sup>6</sup> Li	2,1 ppb	6,3 ppb
<sup>7</sup> Li	1,6 ppb	4,7 ppb
<sup>10</sup> B	0,3 ppm	0,8 ppm
<sup>11</sup> B	0,3 ppm	0,8 ppm
<sup>23</sup> Na	7,2 ppb	21,6 ppb
<sup>24</sup> Mg	5,8 ppb	17,4 ppb
<sup>26</sup> Mg	4,1 ppb	12,2 ppb
<sup>27</sup> Al	65,2 ppb	0,2 ppm
<sup>39</sup> K	28,8 ppb	86,4 ppb
<sup>42</sup> Ca	1,6 ppm	4,7 ppm
<sup>44</sup> Ca	0,2 ppm	0,6 ppm
<sup>47</sup> Ti	0,9 ppb	2,8 ppb
<sup>50</sup> Ti	1,2 ppb	3,7 ppb
<sup>54</sup> Fe	0,3 ppm	1,0 ppm
<sup>57</sup> Fe	33,5 ppb	0,1 ppm
<sup>66</sup> Zn	78,0 ppb	0,2 ppm
<sup>68</sup> Zn	71,4 ppb	0,2 ppm
<sup>90</sup> Zr	1,1 ppb	3,4 ppb
<sup>94</sup> Zr	0,9 ppb	2,8 ppb
<sup>121</sup> Sb	10,2 ppb	30,7 ppb
<sup>123</sup> Sb	11,1 ppb	33,2 ppb
<sup>135</sup> Ba	0,6 ppb	1,9 ppb
<sup>137</sup> Ba	6,2 ppb	18,5 ppb
<sup>206</sup> Pb	0,2 ppm	0,5 ppm
<sup>207</sup> Pb	0,2 ppm	0,5 ppm

### 3.3.8 Zusammenfassung: Glasaufschluß und ICP-MS-Messungen

Das eingesetzte Aufschlußverfahren ist zur Untersuchung von Gläsern geeignet. Der Aufschluß von Blei- und Titanoxiden scheint in Borosilikatgläsern nicht vollständig zu gelingen. Die Hinzunahme von z.B. Perchlorsäure könnte zu besseren Ergebnissen führen. In den Aufschlußlösungen lassen sich einige Isotope im unteren ppb-Bereich nachweisen (Ba 0,6 ppb; Zr, Ti 0,9 ppb), die relativ hohen Nachweisgrenzen einiger Isotope im unteren ppm-Bereich sind methodenbedingt (ICP-MS) und beruhen größtenteils auf der Störung der Detektion durch Interferenzen (z.B. Calcium, Eisen).

## 3.4 Chemometrische Datenanalyse

### 3.4.1 Einführung

Das Ziel der chemometrischen Datenanalyse ist die Untersuchung von Strukturen in analytischen Daten, insbesondere die Klassifizierung von Untersuchungsobjekten. Aus analytischen Daten sollen relevante Aussagen erhalten werden [138]. Es wurde versucht, die nach LA-ICP-MS-Messungen vorliegenden Kalibrations- und Probandensätze mit Hilfe der multivariaten Statistik zu bearbeiten. Dabei lag das Primärziel auf der Klassifikation von Glas, um unbekannte Proben anhand ihrer Meßwerte mit statistischen Methoden einer Glasart zuordnen zu können.

Im Gegensatz zur Clusteranalyse, deren Klassen erst das Resultat der Analyse bilden, sind die Objektgruppen im vorliegenden Fall fixiert, d.h. die Glasart als Klasse ist fest definiert aufgrund ihrer Elementzusammensetzung. Neue Objekte = unbekannte Glasproben sollen anhand ihres Elementmusters derselben Variablen wie im ursprünglichen Datensatz einer der Gruppen mit möglichst großer Sicherheit zugeordnet werden können.

Diese Vorgehensweise wird als überwachte Klassifikation oder 'supervised learning' bezeichnet. Prinzipiell läßt sich jede Methode der überwachten Klassifikation in zwei Phasen unterteilen. Zunächst wird in der sogenannten Lernphase ausgehend von den Variablenmustern das Klassifikationsmodell aufgestellt [139]. Das Datenmaterial wird dabei zweckmäßig in einer Datenmatrix organisiert. Bei der Untersuchung von  $m$  Variablen an  $n$  Proben erhält man eine Matrix der Größe  $n \times m$  [138]. In einem zweiten Schritt werden die Meßwerte unbekannter Proben mit statischen Funktionen verrechnet und den Klassen zugeordnet. Eine der einfachsten Klassifikationsregeln liefert die Methode der  $k$  nächsten Nachbarn nach Fix und Hodges, die man auch kurz als KNN-



Methode bezeichnet. Bei metrischer Skalierung der Variablen werden meist die euklidische Distanz oder die quadrierte euklidische Distanz verwendet [138]. Unter der Bedingung, daß die Objekte der Lerngruppen einer multivariaten Normalverteilung genügen, erweist sich die Bayessche Klassifikation als optimal [139].

Die lineare Diskriminanzanalyse als eine der klassischen Techniken der multivariaten Datenanalyse eignet sich für eine bestmögliche, lineare Separation der gegebenen Gruppen mit anschließender Klassifikation. Analog zur Hauptkomponentenanalyse werden optimale Linearkombinationen (Wichtungen) der gemessenen Variablen gesucht. Allerdings ist das Ziel nicht die Maximierung der Varianz, sondern die optimale Trennung der jeweiligen Objektgruppen. Dabei ist die Separation um so besser, je homogener die Gruppen sind. Je kleiner die Streuung der Objekte innerhalb der Gruppen verglichen mit der Streuung der Gruppenmittelpunkte (Streuung "zwischen den Gruppen") ist, desto leichter fällt eine Klassifikation von unbekannten Proben [139].

### 3.4.2 Lineare Diskriminanzanalyse

Zur Klassifikation von Glas wurde den oben angeführten Vorgaben entsprechend folgende Matrix aufgestellt:

$$X = \begin{bmatrix} x_{1,1} & x_{2,1} & \cdots & x_{m,1} \\ x_{1,2} & x_{2,2} & \cdots & x_{m,2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{1,n} & x_{2,n} & \cdots & x_{m,n} \end{bmatrix}$$

Gleichung 13: Matrix zur Glasklassifikation; n=23 Messungen je Glasart; m=13 Isotope

Die Zeilen der Datenmatrix **X** entsprechen den Objekten, d.h. es sind für vier verschiedene Glasarten (DRN = Borosilikatglas, G 1; BCR = Bleiglas, G 2; TSG = Natron-Kalk-Glas, G 3; FLX = Borosilikatglas, G 4) 23 Messungen mit je 13 Isotopen eingesetzt worden. Die Spalten sind metrisch skaliert und entsprechen den gemessenen, auf <sup>29</sup>Si normierten Intensitäten der untersuchten Isotope (<sup>7</sup>Li, <sup>11</sup>B, ... <sup>137</sup>Ba; m=13). Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SAS, Version 6.12, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA durchgeführt. Alle Auswertungen wurden unter der Annahme einer multivariaten Normalverteilung der Daten vorgenommen. In der Datenmatrix wurden 92 Objekte mit 13 Variablen innerhalb von 4 Klassen als Lernobjekte zusammengefaßt. Die Messungen jeder Klasse waren gleich gewichtet (je 25 %). Als Abstandsmaß wurden die paarweise generalisierten, quadratischen Abstände zwischen den Gruppen unter Zuhilfenahme der Kovarianzmatrix nach folgendem Zusammenhang berechnet:

$$D^2(i|j) = (\bar{x}_i - \bar{x}_j)' \text{cov}^{-1}(\bar{x}_i - \bar{x}_j)$$

Gleichung 14: Lineare Diskriminanzanalyse, Funktion des Abstandsmaßes

Tabelle 49: Nach Gleichung 14 berechnete Abstandsmaße von Glasarten

Glasart Nr.	G 1	G 2	G 3	G 4
G 1	0	2417	1282	67
G 2	2417	0	2180	2510
G 3	1282		0	1094
G 4	67	2510	1094	0

Durch die Berechnung sogenannter Wichtungsfaktoren entstehen neue, künstliche Variablen, die als Diskriminanzmerkmal beschrieben werden [139]. Die Gewichte sollen so optimiert sein, daß die Objektgruppen nach Transformation der Daten maximal getrennt scheinen. Damit lassen sich Messungen unbekannter Proben transformieren und unter Verwendung der Abstandsmaße den jeweiligen Gruppen zuordnen.

Tabelle 50: Gewichtung der Isotope zur Berechnung des Diskriminanzmerkmals

Isotop	Wichtung G 1	Wichtung G 2	Wichtung G 3	Wichtung G 4
<sup>7</sup> Li	-0,00773	-0,00808	-0,00346	-0,00373
<sup>11</sup> B	0,00754	-0,0000932	0,00182	0,00681
<sup>23</sup> Na	0,0000289	-0,0000155	0,00000727	0,0000380
<sup>24</sup> Mg	0,0000975	0,0002482	0,00127	0,0001401
<sup>27</sup> Al	0,0001778	0,0003601	0,0002780	0,0002131
<sup>28</sup> Si	0,0002925	0,0003074	0,0002762	0,0002923
<sup>39</sup> K	0,0000319	0,0002250	0,00000143	-0,0000168
<sup>42</sup> Ca	-0,00393	-0,00110	-0,02098	-0,00551
<sup>47</sup> Ti	0,00444	-0,03352	0,00166	0,00455
<sup>57</sup> Fe	0,00147	0,00130	-0,00158	-0,0002841
<sup>123</sup> Sb	0,0000637	0,00110	0,0005521	0,0000462
<sup>137</sup> Ba	-0,0000671	-0,0000808	-0,0000657	-0,0000756
<sup>207</sup> Pb	0,00000669	-0,0000147	0,00000762	0,0000112
	<b>Konstante K</b>	<b>Konstante K</b>	<b>Konstante K</b>	<b>Konstante K</b>
	-1535	-2194	-1451	-1482

Die Berechnung des Distanzmaßes aus Intensitätswerten unbekannter Proben erfolgte gemäß Gleichung 15:

$$D_j^2(x) = (x - \bar{x}_j)' \text{cov}^{-1}(x - \bar{x}_j)$$

Gleichung 15: Distanzfunktion zur Klassifizierung

Die Zugehörigkeit einer Probe zu einer Glassorte wurde durch das Statistikprogramm nach folgendem Zusammenhang (posterior probability of membership in each glass) bestimmt:

$$\Pr(j|x) = \frac{\exp(K \cdot D_j^2(x))}{\sum_k \exp(K \cdot D_j^2(x))}$$

Gleichung 16: Klassifizierungsfunktion für Glasarten

Zur Erprobung des Erfolgs der Zuordnungsregel mußten zunächst die Objekte bekannter Herkunft, d.h. die Kalibrationsstandards herangezogen werden. Damit wurde die Klassifikationsfunktion auf alle Lernobjekte selbst angewandt, um die Arbeitsfähigkeit des Verfahrens zu überprüfen. Da es sich hierbei um bloßes Wiedereinsetzen handelt, spricht man auch von Resubstitution [139]. Die Auswertung der Datenmatrizen führte zu folgender Klassifizierungsmatrix:

Tabelle 51: Klassifizierungsmatrix der Lernobjekte

n = 92	zugeordnete Glasart				
definierte Glasart	G 1	G 2	G 3	G 4	[%]
G 1	23	0	0	0	0
G 2	0	23	0	0	0
G 3	0	0	23	0	0
G 4	0	0	0	23	0

Es konnte gezeigt werden, daß alle 23 Messungen jeder Glassorte fehlerfrei den richtigen Glasklassen zugeordnet werden. Jetzt wurde mit den Datenmatrizen von sieben zuvor mit LA-ICP-MS charakterisierten Proben eine lineare Diskriminanzanalyse mit allen 13 Variablen (Isotopen) durchgeführt. Obwohl Zusammensetzung und Glasart bekannt sind, gelten diese Proben als 'unbekannt', weil deren Datenmatrix nicht zur Aufstellung der Diskriminanzfunktion verwendet wurde. Tabelle 52 zeigt das Ergebnis:

Tabelle 52: Klassifikation 'unbekannter' Glasproben, 13 Variablen

<b>n = 24</b>	<b>zugeordnete Glasart</b>				
<b>Probe Nr.</b>	<b>G 1</b>	<b>G 2</b>	<b>G 3</b>	<b>G 4</b>	<b>Fehler [%]</b>
<b>P 1</b>	4	-		-	0
<b>P 2</b>	2	-	-	2	50
<b>P 3</b>	4	-	-	-	0
<b>P 4</b>	-	-	-	4	0
<b>P 5</b>	4	-	-	-	0
<b>P 6</b>	-	4	-	-	0
<b>P 7</b>	-	-	4	-	0

Index:

- P 1 Infusionsflasche weiß (Borosilikatglas, ähnlich Duran®)
- P 2 Ampulle braun (Borosilikatglas, ähnlich Duran®)
- P 3 Schütteltrichter braun (Borosilikatglas ähnlich Duran®)
- P 4 Ampulle weiß (Borosilikatglas, ähnlich Fiolax®)
- P 5 Meßzylinder weiß (Borosilikatglas Duran®)
- P 6 Dekorglas weiß (Bleiglas)
- P 7 Flaschenglas weiß (Natron-Kalk-Glas)

Die meisten der untersuchten Proben wurden den jeweiligen Glasarten richtig zugeordnet, Probe 2 wird nur zweimal der Glasart 1 richtig zugeordnet, aber als Borosilikatglas charakterisiert. Die Wahrscheinlichkeiten der Zugehörigkeit zur Glasart 4 betragen 56,0 % und 73,8 %. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß sich die Glasarten 1 und 4 (Duran® und Fiolax®) nur wenig voneinander unterscheiden.

### 3.4.3 Variablenreduktion

Die im vorhergehenden Kapitel durchgeführte Zuordnung der Glasarten erfolgte auf Grundlage des gesamten Datensatzes mit 13 Variablen (= Isotope). Darunter werden im allgemeinen zahlreiche Variablen in die Klassifikationsregel einbezogen, die eigentlich nichts zur Separation der Gruppe beitragen. Solche Variablen sind nicht nur überflüssig, sondern beeinflussen die zu erwartende Fehlerrate negativ. Folglich ist es wünschenswert, eine solche Variablenmenge herauszufiltern, die zu minimaler Fehlerrate führt [139].

Ein gangbarer Weg ist die sukzessive Elimination solcher Variablen, deren Abwesenheit zu einem minimalen Verlust an Separationsfähigkeit führt. Als Separationsmaß wird hier die Summe aller Eigenwerte des Problems aus der linearen Diskriminanzanalyse herangezogen [139]. Voraussetzung zur Berechnung durch die SAS-Software war die Bestimmung einer festen Variable, mit deren Hilfe alle Glasarten zu unterscheiden sind. Das Verfahren wurde mit den festen Variablen 'Silizium' und 'Titan' durchgeführt. Die Anwendung dieses Verfahrens auf die vier Glasgruppen führte zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte Glasart 1 (DRN) mit den Isotopen  $^{11}\text{B}$ ,  $^{23}\text{Na}$  und  $^{47}\text{Ti}$  ( $^{28}\text{Si}$  = feste Variable) hinreichend charakterisiert werden, während die Separation der ähnlich zusammengesetzten Glasart 4 (FLX) mehr Information benötigte ( $^7\text{Li}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{39}\text{K}$ ,  $^{47}\text{Ti}$  und  $^{207}\text{Pb}$ ;  $^{28}\text{Si}$  = feste Variable). Wurde Titan als feste Variable gewählt, waren die Isotope  $^7\text{Li}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{39}\text{K}$  für die Zuordnung der Glasart 1 und  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{123}\text{Sb}$ ,  $^{207}\text{Pb}$  für Glasart 4 erforderlich. Die zusammengefaßten Ergebnisse der Variablenreduktion sind in Tabelle 53 wiedergegeben:

Tabelle 53: Ergebnisse der Variablenreduktion für 4 Glasarten

Glasart	$^{28}\text{Si}$ feste Variable		$^{47}\text{Ti}$ feste Variable	
	Variablen entfernt	Variablen zur Charakterisierung	Variablen entfernt <sup>2</sup>	Variablen zur Charakterisierung
<b>Glasart 1 (DRN)</b>	$^{57}\text{Fe}$ , $^7\text{Li}$ , $^{207}\text{Pb}$ , $^{137}\text{Ba}$ , $^{27}\text{Al}$ , $^{39}\text{K}$ , $^{42}\text{Ca}$ , $^{23}\text{Na}$ , $^{123}\text{Sb}$	$^{11}\text{B}$ , $^{24}\text{Mg}$ , $^{47}\text{Ti}$	$^{207}\text{Pb}$ , $^{42}\text{Ca}$ , $^{23}\text{Na}$ , $^{57}\text{Fe}$ , $^{123}\text{Sb}$ , $^{27}\text{Al}$ , $^{137}\text{Ba}$ , $^{28}\text{Si}$	$^7\text{Li}$ , $^{11}\text{B}$ , $^{24}\text{Mg}$ , $^{39}\text{K}$

<sup>2</sup> die Isotope sind in der Reihenfolge ihrer Eliminierung aufgeführt (erstes Isotop als erste Variable entfernt, ...etc.)

<b>Glasart 2 (BCR)</b>	$^{137}\text{Ba}, ^{42}\text{Ca}, ^{57}\text{Fe},$ $^{23}\text{Na}, ^{123}\text{Sb}, ^{11}\text{B}$	$^7\text{Li}, ^{24}\text{Mg}, ^{27}\text{Al},$ $^{39}\text{K}, ^{47}\text{Ti}, ^{207}\text{Pb}$	$^{207}\text{Pb}, ^{42}\text{Ca}, ^{23}\text{Na},$ $^{11}\text{B}, ^{57}\text{Fe}, ^{7}\text{Li},$ $^{39}\text{K}, ^{123}\text{Sb}$	$^{24}\text{Mg}, ^{27}\text{Al}, ^{28}\text{Si}, ^{137}\text{Ba}$
<b>Glasart 3 (TSG)</b>	$^{207}\text{Pb}, ^{23}\text{Na}, ^{11}\text{B},$ $^{27}\text{Al}, ^{42}\text{Ca}, ^{57}\text{Fe},$ $^{39}\text{K}, ^{24}\text{Mg}, ^{7}\text{Li},$ $^{123}\text{Sb}, ^{137}\text{Ba}$	$^{47}\text{Ti}$	$^{27}\text{Al}, ^{24}\text{Mg}, ^{11}\text{B},$ $^{28}\text{Si}, ^{207}\text{Pb}, ^{7}\text{Li}$	$^{23}\text{Na}, ^{39}\text{K}, ^{42}\text{Ca},$ $^{57}\text{Fe}, ^{123}\text{Sb}, ^{137}\text{Ba}$
<b>Glasart 4 (FLX)</b>	$^{137}\text{Ba}, ^{27}\text{Al}, ^{11}\text{B},$ $^{57}\text{Fe}, ^{42}\text{Ca}, ^{7}\text{Li}, ^{39}\text{K},$ $^{47}\text{Ti}$	$^{23}\text{Na}, ^{24}\text{Mg},$ $^{123}\text{Sb}, ^{207}\text{Pb}$	$^{11}\text{B}, ^{137}\text{Ba}, ^{39}\text{K},$ $^{27}\text{Al}, ^{57}\text{Fe}, ^{7}\text{Li},$ $^{23}\text{Na},$ $^{28}\text{Si}, ^{42}\text{Ca}$	$^{24}\text{Mg}, ^{123}\text{Sb}, ^{207}\text{Pb}$

Für jede Glasart wurden diejenigen Isotop-Gruppen statistisch isoliert, die eine optimale Separation ermöglichten. Für die optische Darstellung mußte demnach ein System weniger Variablen gesucht werden, das möglichst alle Glasarten voneinander trennen kann. Ein solches System ist beispielsweise die Gruppe  $^{24}\text{Mg} - ^{47}\text{Ti} - ^{137}\text{Ba}$ . Dieses System trennt über die Variable 'Titan' alle vier Glasarten voneinander, über die Variable 'Magnesium' die Glasarten 1, 2, 4 und über die Variable 'Barium' die Glasarten 2 und 3. Die grafische Darstellung dieses Systems zeigt die folgende Abbildung.

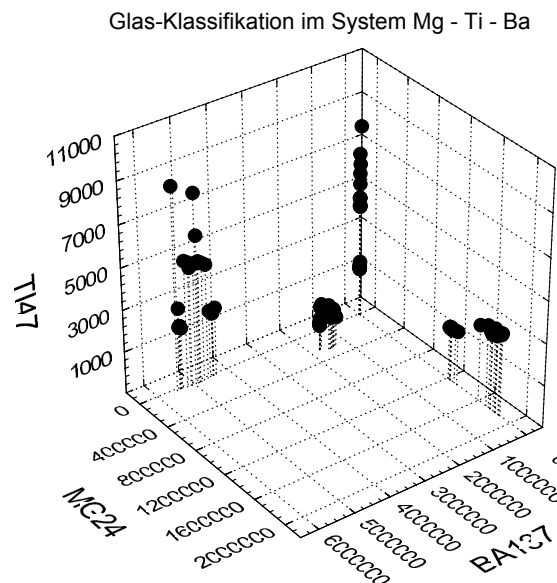


Abbildung 40: Glasklassifikation im System Mg - Ti - Ba nach Variablenreduktion

Es ist anzunehmen, daß bei konsequenter Durchführung der Variablenreduktion unter Benutzung der übrigen Isotope als feste Variable weitere Systeme gefunden werden, die eine gute Trennung von Glasklassen ermöglichen. Ein alternativer Weg zur Aufspürung geeigneter Trennsysteme ist die empirische Kombination verschiedener Datensätze und optische Beurteilung der Datenwolken. Beispielhaft sei hier das System Bor - Natrium - Barium genannt, das hinsichtlich seiner Trennschärfe neben dem System Magnesium - Titan - Barium ebenso zuverlässig eingesetzt werden konnte.

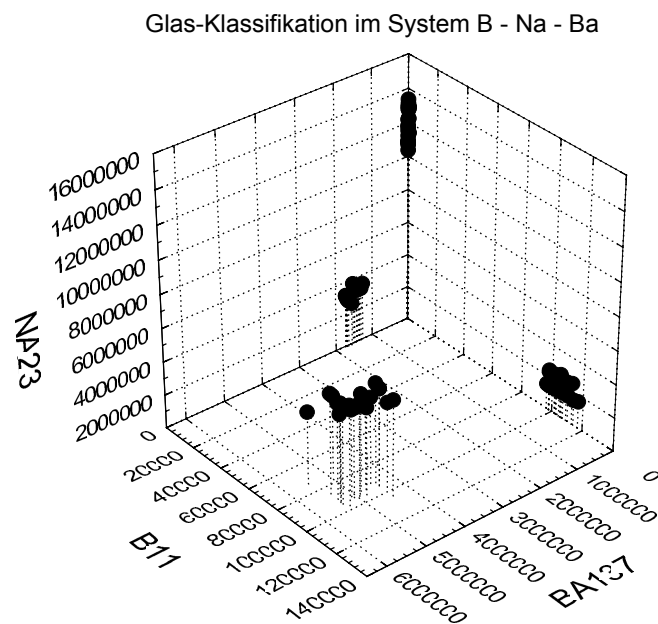


Abbildung 41: Glasklassifikation im System B - Na - Ba, empirisch ermittelt

Interessant war neben der Suche nach optischen Trennsystemen die Frage, ob die gefundene Diskriminanzfunktion zur Separation der untersuchten 'unbekannten' Probegläser fähig ist. Einschränkend muß erwähnt werden, daß der Lerndatensatz mit jeweils 23 Einzelmessungen je Lernobjekt und 4 Glasarten eine relativ kleine Matrix erzeugt. Wünschenswert wäre die Verwendung von mehreren hundert Einzelmessungen je Glasart. Die Durchführung der statistischen Prüfungen sollte zunächst die Leistungsfähigkeit des Verfahrens verdeutlichen.

In einem ersten Schritt wurde die Diskriminanzanalyse mit nur 3 Variablen (Isotope  $^{11}\text{B}$ ,  $^{47}\text{Ti}$  und  $^{137}\text{Ba}$ ) durchgeführt. Das Resultat zeigt Tabelle 54:

Tabelle 54: Klassifikation 'unbekannter' Glasproben, 3 Variablen ( $^{11}\text{B}$ ,  $^{47}\text{Ti}$ ,  $^{137}\text{Ba}$ )

n = 24	zugeordnete Glasart				
Probe Nr.	G 1	G 2	G 3	G 4	Fehler [%]
P 1	4	-	-		0
P 2		-	-	-	0
P 3	4	-	-	-	0
P 4	3	-	-	1	75
P 5	4	-	-	-	0
P 6	-	4	-	-	0
P 7	-	-	4	-	0

Die Proben 1-3 und 5-7 wurden den richtigen Glasklassen zugeordnet. Probe 4 wurde in drei von vier Fällen mit Wahrscheinlichkeiten zwischen 71,9 % und 93,7 % falsch als Duran®-Glas charakterisiert, aber als Borosilikatglas erkannt. Die Reduktion auf drei Variablen führte im Gegensatz zur Diskriminanzanalyse mit allen Variablen zu keiner verbesserten Zuordnung.

Mit dem Programmmodul 'stepwise discriminant analysis' der SAS-Software wurden in einem zweiten Schritt unter den 13 Isotopen Variablen gesucht, die bei geringstmöglicher Zahl eine optimale, richtige Zuordnung zuließen. Die statistische Prüfung benutzte hierzu ein Prüfkriterium nach Wilks-Lambda. Als Ergebnis der Prüfung wurden acht Isotope isoliert:  $^7\text{Li}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{42}\text{Ca}$ ,  $^{47}\text{Ti}$ ,  $^{137}\text{Ba}$ . Die Zuordnung der Kalibrierstandards verlief fehlerfrei.

Tabelle 55: Klassifikation 'unbekannter' Glasproben, 8 Variablen (stepwise)

n = 24	zugeordnete Glasart				
Probe Nr.	G 1	G 2	G 3	G 4	Fehler [%]
P 1	4	-	-	-	0
P 2	4	-	-	-	0
P 3	4	-	-	-	0
P 4	-	-	-	4	0
P 5	4	-	-	-	0
P 6	-	4	-	-	0
P 7	-	-	4	-	0



Die Ergebnisse zeigten, daß eine fehlerfreie Glasarten-Klassifizierung mit nur 8 Isotopen möglich ist. Dabei betrugen die Wahrscheinlichkeiten der Zugehörigkeit zu einer Glasart in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle  $P > 99,9 \%$ . Nur in einem Fall (4. Messung der Probe 1, Borosilikatglas Duran®) lag die Wahrscheinlichkeit bei  $P = 84,4 \%$ . Keine der Proben wurde falsch charakterisiert, zusätzlich konnte zwischen innerhalb der Klasse der Borosilikatgläser zwischen Duran®- und Fiolax®-Glas unterschieden werden. Die fehlerfreie Zuordnung zeigte anschaulich, daß die Variablenreduktion vermutlich jene Variablenmenge herausgefiltert hat, die zu einer minimalen Fehlerrate der Separation führt. Die nicht berücksichtigten, eliminierten Isotope leisten demzufolge einerseits keinen Beitrag zur Klassenseparation, sondern beeinflussen zudem die Fehlerrate negativ.

Durch die Beschränkung auf acht Isotope verkürzt sich in der Praxis die Datenaufnahme (= Meßzeit) des LA-ICP-MS-Verfahrens um ein Drittel auf ca. 20 Sekunden. Damit ist eine eindeutige Klassifizierung von pharmazeutisch verwendeten Gläsern durch Diskriminanzanalyse auf Basis der normierten Intensitätsdaten aus LA-ICP-MS-Messungen der Isotope Lithium, Bor, Natrium, Magnesium, Aluminium, Calcium, Titan und Barium möglich.

#### **3.4.4 Zusammenfassung: Lineare Diskriminanzanalyse**

Es konnte gezeigt werden, daß durch lineare Diskriminanzanalyse von LA-ICP-MS-Meßwerten eine Klassifizierung von Glasproben möglich ist. Die Zuordnung der Gläser erfolgte unter Einsatz aller Variablen ( $n = 13$  Isotope) sowohl für die Kalibrationsstandards (Resubstitution), als auch für 'unbekannte' Proben fehlerfrei. Damit war es möglich, Glasproben unabhängig von Kalibration und linearer Regression anhand ihrer Intensitätswerte aus LA-ICP-MS-Messungen einer Glasart zuzuordnen. Durch Variablenreduktion wurde ein grafisches System entwickelt, das durch die drei Variablen Magnesium, Titan und Barium eine optische Zuordnung von unbekannten Proben möglich macht. Empirisch wurde ein weiteres System identifiziert, das mit den Variablen Bor, Natrium und Barium vergleichbare Trennschärfe zeigte.

Die Variablenreduktion über das Verfahren 'stepwise discriminant analysis' führte ebenfalls zu einer fehlerfreien Zuordnung von Kalibrierstandards und Proben. Anstelle von 13 Isotopen waren hier nur 8 Isotope notwendig. Damit konnte gezeigt werden, daß die Klassifizierung von Glasarten durch Diskriminanzanalyse mit einem optimierten LA-ICP-MS-Verfahren auf der Grundlage von acht Isotopenmessungen möglich ist. Die Verkürzung der Meßzeit ist dabei ein begrüßenswerter Nebeneffekt.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Geräte

#### 4.1.1 Allgemeine Beschreibung der eingesetzten Meßgeräte

##### 4.1.1.1 LA-ICP-MS - Meßplatz

Zur Durchführung der Messungen wurde ein handelsüblicher ICP-MS-Meßplatz mit Quadrupol-Massenspektrometer und Dual-Stage-Detector eingesetzt. Die Laserablation-Einheit besteht aus einem Nd:YAG-Laser und wurde nachträglich mit zusätzlichen Einbauten versehen (u.a. Frequenzvervielfachung durch Kristalle, Leuchtdiodenhilfsstrahl zur Laserfokussierung). Der Laser wurde auf der fundamentalen Wellenlänge von  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  sowie der 4. Harmonischen ( $\lambda = 266 \text{ nm}$ ) im Q-switched-Modus betrieben. Über eine eingebaute CCD-Kamera konnte die Probenoberfläche über einen Monitor beobachtet werden. Gleichzeitig ließ sich die Probe auf dem Probetisch in  $\mu\text{m}$ -Schritten in x-, y- und z-Richtung für die Ablation positionieren. Die Laserablation fand unter Atmosphärendruck statt, die Ablationszelle wurde dabei kontinuierlich von einem Argongasstrom gespült. Die verdampften Probenteilchen wurde vom Argonstrom in das induktiv gekoppelte Plasma getragen, wo sie nach Anregung über das Interface in das Massenspektrometer gelangten. Der prinzipielle Aufbau des Meßplatzes ist im folgenden schematisch dargestellt:

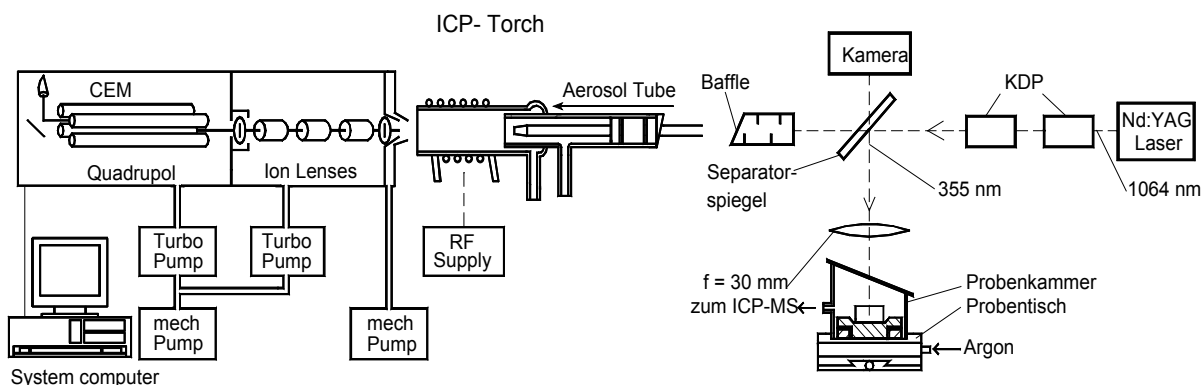


Abbildung 42: Meßplatz LA-ICP-MS

#### 4.1.1.2 Aufschluß-System

Die Aufschlüsse der Glasproben wurden mit einem Hochdruckverascher bei ca. 140 bar unter Einwirkung von Flußsäure und Salpetersäure durchgeführt. Die gesamte Aufschlußzeit betrug ca. 6 Stunden. Dabei kamen nur Materialien zum Einsatz, die den Anforderungen an hochreine Spurenanalytik genügen. So wurden die Proben mit einem Achatmörser fein gemahlen, in Teflonzylindern aufgeschlossen und in mit Salpetersäure ausgedämpften Meßkolben (Borosilikatglas) aufgenommen und mit Aqua bidest. verdünnt. Die Arbeiten wurden weitestgehend unter Laminar-Air-Flow durchgeführt, um Kontamination der Proben zu vermeiden.

#### 4.1.2 **Datenaufnahme, Datenverarbeitung, Software**

Zur Datenaufnahme der massenspektrometrischen Messungen wurde die mit dem ELAN 6000 gelieferte Gerätesoftware verwendet. Die Rohdaten wurden als ASCII-Datensatz auf Diskette ausgelesen und mit dem Tabellenkalkulationsprogramm MS-Excel weiter bearbeitet. Zur Auswertung wurden die Daten den gängigen statistischen Verfahren unterworfen. Weitere Berechnungen sowie die Kalibrierkurven wurden unter Statistica 5.0 erstellt.

#### 4.1.3 **Meßgeräte, technische Daten**

##### 4.1.3.1 Spezifikation ICP-MS

###### ELAN 6000, Perkin Elmer Sciex

Ionenquelle:	Argon-Plasma, induktiv gekoppelt
Quadrupol:	goldbeschichteter Keramikquadrupol, 4 Stäbe, Länge L = 20 cm
Detektor:	Dual Stage Discrete Dymode Electron Multiplier (DDEM)
Zerstäuber:	Sprühkammer-System
Vakuum:	2 Turbomolekular-Pumpen, Vakuum ca. $1,94 \times 10^{-5}$ Torr
Gasfluß/Zerstäuber:	1,05 L / min
ICP-RF-Leistung:	1000 W
Datenaufnahme:	statische Signale, 1 sweep, 30 replicates transiente Signale, 1 replicate, 80 readings
Datenverarbeitung:	statische Signale mit "spectral peak average" transiente Signale mit "signal profile maximum"
Kalibrierung:	Laserablation mit externen Standards Aufschlüsse mit internem Standard ( $^{45}\text{Sc}$ )

##### 4.1.3.2 Spezifikation Laserablation

###### Laser Sampler 320, Perkin Elmer Sciex

Laser	Nd:YAG-Laser
Wellenlängen:	1064 nm und 266 nm (4. Harmonische)
Frequenz:	10 Hz
Betriebsmodus:	Q-switched
Q-switched delay:	240 µsec
Blitzlampenenergie:	statisch 35 - 50 J transient 50 - 70 J
Laserenergie:	statisch ca. 150 - 250 mJ, abhängig von der Blitzlampenenergie transient ca. 250 - 400 mJ, abhängig von der Blitzlampenenergie
Fokussierung:	1 - 2 mm über der positionierten Probe

#### 4.1.3.3 Spezifikation Aufschluß-System

##### HPA Hochdruckverascher, Kürner Analysentechnik

Heizleistung:	1600 W
Vol. Druckkammer:	1,5 dm³
Max. Fülldruck:	130 bar
Max. Temperatur:	320 °C
Anzahl Gefäße:	max. 6 Behältnisse je Aufschluß
Kammerbegasung:	Stickstoff
Max. Heizrate:	von 30 °C auf 320 °C in ca. 20 Minuten
Abkühlungsrate:	von 320 °C auf 30 °C in ca. 60 Minuten
Kontrolle des Aufschlusses über Monitor und Drucker (Druck/Zeitdiagramme)	

## 4.2 Chemikalien

Tabelle 56: Eingesetzte Chemikalien und Isotopenlösungen zur Kalibration

Bezeichnung	Zusammensetzung	Konzentration	Bezugsquelle
Eisen-Standard	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> · 3 H <sub>2</sub> O in HNO <sub>3</sub> (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19781.0500
Kalium-Standard	KNO <sub>3</sub> in H <sub>2</sub> O	1000 mg/l	MERCK 1.19505.0500
Lithium-Standard	LiNO <sub>3</sub> in H <sub>2</sub> O	1000 mg/l	MERCK 1.19506.0500
Scandium-Standard	Sc <sub>2</sub> O <sub>3</sub> in HNO <sub>3</sub> (c= 1 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19513.0500
Natrium-Standard	NaNO <sub>3</sub> in H <sub>2</sub> O	1000 mg/l	MERCK 1.19507.0500
Magnesium-Standard	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O in HNO <sub>3</sub> (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19788.0500
Aluminium-Standard	Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> · 9 H <sub>2</sub> O in HNO <sub>3</sub> (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19770.0500

Bor-Standard	$\text{H}_3\text{BO}_3$ in $\text{H}_2\text{O}$	1000 mg/l	MERCK 1.19500.0500
Barium-Standard	$\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ in $\text{HNO}_3$ (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19774.0500
Calcium-Standard	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in $\text{HNO}_3$ (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19778.0500
Blei-Standard	$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ in $\text{HNO}_3$ (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19776.0500
Zink-Standard	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in $\text{HNO}_3$ (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19806.0500
Antimon-Standard	$\text{SbCl}_3$ in $\text{HCl}$ (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19771.0500
Strontium-Standard	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ in $\text{HNO}_3$ (c=0,5 mol/l)	1000 mg/l	MERCK 1.19799.0500
Zirkon-Standard	Zr in $\text{HCl}$ (c= 5 g/100 g)	10000 µg/ml	Johnson Matthey GmbH, ALFA, Karlsruhe; 23223
Titan-Standard	Ti in $\text{HNO}_3$ (c= 5g/100g) / fr. HF	10000 µg/ml	Johnson Matthey GmbH, ALFA, Karlsruhe; 23216
Salpetersäure SUPRAPUR	$\text{HNO}_3$	c = 65 g/100g	MERCK 1.00441.1000
Salpetersäure konz. pro analysi	$\text{HNO}_3$	c = 65 g/100g	MERCK 1.00452.1000
Salzsäure SUPRAPUR	$\text{HCl}$	c = 30 g/100g	MERCK 1.00318.1000
Flußsäure SUPRAPUR	$\text{HF}$	c = 40 g/100g	MERCK 1.00335.0500
Petroleumbenzin reinst DAB	Petroleumbenzin	Siedebereich 40 - 60°C	MERCK 1.00909.1000
Aceton pro analysi	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	99,9 %	MERCK 1.00014.1000
Ethanol reinst	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	96 %	MERCK 1.00971.1000
Argongas	$\text{Ar}^\circ$	Reinheit min. 99.996% $\text{O}_2 < 5 \text{ ppm}$ ; $\text{H}_2 < 1 \text{ ppm}$ $\text{N}_2 < 20 \text{ ppm}$ ; $\text{H}_2\text{O} < 4 \text{ ppm}$	

### 4.3 Glasstandards

Folgende zertifizierte Glasstandards wurden zur Kalibration eingesetzt:

Tabelle 57: Eingesetzte Glasstandards zur Kalibration der LA-ICP-MS

Bezeichnung Standard	verwendetes Kürzel	Glasart
Laborglas	DRN	Borosilikatglas-Standard
Ampullenglas	FLX	Borosilikatglas-Standard
Torgauer Spezialglas	TSG	Kalk-Natron-Glas-Standard
Lead Glass	BCR (126 A)	Bleiglas-Standard

Die Standards setzen sich entsprechend den folgenden Angaben zusammen:

Tabelle 58: Chemische Zusammensetzung der Glasstandards

Oxid	DRN		FLX		TSG		BCR	
Li <sub>2</sub> O							0,495	± 0,015
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,94	± 0,028	9,45	± 0,205				
Na <sub>2</sub> O	3,25	± 0,049	6,15	± 0,039	14,68	± 0,371	3,58	± 0,05
MgO			0,063	± 0,005	4,45	± 0,15	0,512	± 0,01
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,18	± 0,014	5,20	± 0,085	1,16	± 0,11	0,128	± 0,006
SiO <sub>2</sub>	80,39	± 0,058	75,37	± 0,311	71,91	± 0,18	57,80	± 0,09
K <sub>2</sub> O	1,01	± 0,033	0,35	± 0,018	0,66	± 0,12	10,00	± 0,05
CaO			0,35	± 0,027	6,56	± 0,12	1,033	± 0,023
TiO <sub>2</sub>	< 0,02				0,035	± 0,009		
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 0,02				0,11	± 0,010	0,0055	± 0,0009
ZnO							1,02	± 0,04
ZrO <sub>2</sub>	< 0,02							
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>			0,019	± 0,002			0,29	± 0,01
BaO	< 0,05		3,54	± 0,192			1,036	± 0,026
PbO							23,98	± 0,05
R <sub>2</sub> O <sub>3</sub> *	2,20		4,62		1,30			

\* Restoxide: Summe der nicht zertifizierten Oxide

## 4.4 Meßbedingungen

### 4.4.1 Untersuchte Isotope

Die Anzahl der zu bestimmenden Isotope wird durch die verwendeten Rohstoffe für die Glasherstellung begrenzt. Es wurden jene Isotope ausgewählt, die in den pharmazeutisch relevanten Gläsern in Konzentrationen über  $c = 0,1 \text{ g/100g}$  vorkommen und damit zur Unterscheidung der Glasarten beitragen.

Als Rohstoffe zur Herstellung von Glas kommen folgende Substanzen bzw. Stoffgruppen in Frage:

Tabelle 59: Rohstoffe zur Glasherstellung

Rohstoff	Chemische Formel und Funktion
Sand	$\text{SiO}_2$ (Hauptbestandteil)
Soda	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (Flußmittel)
Glaubersalz	$\text{Na}_2\text{SO}_4$ (Flußmittel)
Pottasche	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (Flußmittel)
Stabilisatoren	$\text{CaO}$ , $\text{MgO}$ , $\text{Al}_2\text{O}_3$ , $\text{B}_2\text{O}_3$ , $\text{Li}_2\text{O}$ , $\text{K}_2\text{O}$ , $\text{Na}_2\text{O}$
Kalk	$\text{CaCO}_3$ (Härter)
Tonerde	$\text{Al}_2\text{O}_3$ , $\text{NaAlSi}_3\text{O}_8$ (Feldspat)
Bleioxide	$\text{PbO}$ (Bleiglätte), $\text{Pb}_3\text{O}_4$ (Mennigge)
Bariumoxid	$\text{BaCO}_3$ (Witherit)
Borverbindungen	$\text{B}_2\text{O}_3$
Färbungsmittel <ul style="list-style-type: none"><li>Nebengruppenelemente:</li><li>Seltene Erden:</li></ul>	$\text{Cu}^{2+}$ , $\text{Cr}^{3+}$ , $\text{Mn}^{3+}$ , $\text{Fe}^{2+}$ , $\text{Fe}^{3+}$ , $\text{Co}^{2+}$ , $\text{Ni}^{2+}$ , $\text{V}^{3+}$ , $\text{Ti}^{3+}$ $\text{Nd}^{3+}$ , $\text{Pr}^{3+}$
Flußspat	$\text{CaF}_2$ (Trübungsmittel)

Zur Unterscheidung der pharmazeutisch verwendeten Glasarten mit Hilfe der LA-ICP-MS wurden nachfolgende Isotope ausgewählt:

Tabelle 60: Isotopenauswahl zur Unterscheidung von Gläsern mit LA-ICP-MS

Isotop	Chemische Kurzbezeichnung	Massenzahl
Lithium	Li	7
Bor	B	11
Natrium	Na	23
Magnesium	Mg	24
Aluminium	Al	27
Silizium	Si	28; 29; 30
Kalium	K	39
Calcium	Ca	42
Titan	Ti	47
Eisen	Fe	57
Antimon	Sb	123
Barium	Ba	137

Die Ergebnisse der durchgeführten Laserablation-Bestimmungen wurden mit ICP-MS-Messungen der durch Säure aufgeschlossenen Glasproben überprüft. Zur Absicherung wurden gegenüber der Laserablation zusätzlich jene Isotope quantitativ bestimmt, die in Gläsern in Konzentrationen unter  $c = 0,1 \text{ g/100g}$  vorkommen (Zink, Zirkon, Antimon und Blei). Daneben wird noch eine weitaus größere Zahl an Isotopen in Glas gefunden, u.a. Vanadium, Chrom, Nickel und Strontium [37]. Diese Isotope haben keine Bedeutung bei der Zuordnung einer Glasart und wurden aus diesem Grund bei den Arbeiten nicht berücksichtigt. Der Einfluß auf die chemische Beständigkeit ist aufgrund der geringen Konzentrationen zu vernachlässigen. Silizium entweicht während des Säureaufschlusses als flüchtiges  $\text{SiF}_4$  und ist damit in der Aufschlußlösung nicht bestimmbar. Im einzelnen wurden folgende Isotope gemessen:



Tabelle 61: Isotopenauswahl zur ICP-MS-Bestimmung nach Säureaufschluß

Isotop	Chem. Kurzbezeichnung	Massenzahl
Lithium	Li	6, 7
Bor	B	10, 11
Natrium	Na	23
Magnesium	Mg	24, 26
Aluminium	Al	27
Kalium	K	39
Calcium	Ca	42, 44
Titan	Ti	47, 50
Eisen	Fe	54, 57
Zink	Zn	66, 68
Zirkon	Zr	90, 94
Antimon	Sb	123
Barium	Ba	137
Blei	Pb	206, 207

## 4.5 Methoden

### 4.5.1 Laserablation-Messungen mit ICP-MS (statische Signale)

Zur Untersuchung von Glasproben mit LA-ICP-MS wurden folgende Laserablation-Bedingungen gewählt:

Tabelle 62: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter statischer Signale, Methode 1

Laser-Parameter: Methode 1 statisch	Einheiten
Methodenziel	Quantitative Untersuchung von Glasproben, Kalibrierung des Verfahrens
Laser-Betriebsmodus	Q-switched
Wellenlänge	$\lambda = 1064 \text{ nm}$ , $\lambda = 266 \text{ nm}$
Wiederholrate	$F = 10 \text{ Hz}$
Pulsdauer	$P = 10 \text{ ns}$
Q-switched delay	$240 \text{ }\mu\text{s}$

Laserenergie	150 - 320 mJ
Anzahl der Schüsse je Krater	400 - 550
Gesamtablations-Zeit (ca.)	t = 32 s
Datenaufnahme ICP-MS	Peak hopping
Anzahl sweeps	1
Anzahl readings	30
Anzahl replicates	1
Detektor	Dual Mode
Integration Time	1500 $\mu$ s
Dwell Time	50 $\mu$ s

Zur Prüfung einzelner Fragestellungen wurde die o.a. Methode hinsichtlich der untersuchten Isotope und der Laser- sowie der ICP-MS-Parameter variiert. Die folgenden Tabellen geben die einzelnen Methoden wieder:

Tabelle 63: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter statischer Signale, Methode 2

<b>Laser-Parameter: Methode 2 statisch</b>	<b>Einheiten</b>
Methodenziel	Prüfung der Isotopenverhältnisse
Laser-Betriebsmodus	Q-switched
Wellenlänge	$\lambda = 1064 \text{ nm}$ , $\lambda = 266 \text{ nm}$
Wiederholrate	F = 10 Hz
Pulsdauer	P = 10 ns
Q-switched delay	240 $\mu$ s
Laserenergie	150 - 320 mJ
Anzahl der Schüsse je Krater	420
Gesamtablations-Zeit	t = 35 s
Datenaufnahme ICP-MS	Peak hopping
Anzahl sweeps	1
Anzahl readings	20
Anzahl replicates	1
Detektor	Dual Mode
Integration Time	1500 $\mu$ s
Dwell Time	50 $\mu$ s

#### 4.5.2 Laserablation-Messungen mit ICP-MS (transiente Signale)

Tabelle 64: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter transienter Signale, Methode 3

Laser-Parameter: Methode 3 transient	Einheiten
Methodenziel	Oberflächenanalyse, Tiefenprofil
Laser-Betriebsmodus	Q-switched
Wellenlänge	$\lambda = 1064 \text{ nm}$
Wiederholrate	$F = 10 \text{ Hz}$
Pulsdauer	$P = 10 \text{ ns}$
Q-switched delay	$240 \text{ }\mu\text{s}$
Laserenergie	$210 \text{ mJ}$
Anzahl der Schüsse je Krater	2 - 4
Gesamtablations-Zeit	$t = 3 \text{ s}$
Datenaufnahme ICP-MS	scanning modus
Anzahl sweeps	1
Anzahl readings	80
Anzahl replicates	1
Detektor	Dual Mode
Integration Time	$1500 \text{ }\mu\text{s}$
Dwell Time	$50 \text{ }\mu\text{s}$

Tabelle 65: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter transienter Signale, Methode 4

Laser-Parameter: Methode 4 transient	Einheiten
Methodenziel	Oberflächenanalyse, Tiefenprofil
Laser-Betriebsmodus	Q-switched
Wellenlänge	$\lambda = 266 \text{ nm}$
Wiederholrate	$F = 10 \text{ Hz}$
Pulsdauer	$P = 10 \text{ ns}$
Q-switched delay	$240 \text{ }\mu\text{s}$
Pulsenergie	$320 \text{ mJ}$
Anzahl der Schüsse je Krater	4 (Ampullenglas) / 20 (TSG)
Gesamtablations-Zeit	$t = 5 \text{ s}$
Datenaufnahme ICP-MS	scanning modus
Anzahl sweeps	1

Anzahl readings	80
Anzahl replicates	1
Detektor	Dual Mode
Integration Time	1500 $\mu$ s
Dwell Time	50 $\mu$ s

#### 4.5.3 Messungen von Aufschlüssen mit ICP-MS

Tabelle 66: Meßbedingungen ICP-MS für Aufschlüsse

MS-Parameter	Einheiten
Datenaufnahme	Peak hopping, 2 readings, 5 replicates
Meßzeit	2,14 min
Interne Standardisierung	$^{45}\text{Sc}$ 100 $\mu\text{g/l}$
Integrationszeit	1000 ms
Dwell time	100 ms
Zerstäubergasfluß	1,05 ml/min
Oxid-Verhältnis $[\text{CeO}^+/\text{Ce}^+]$	max. 0,03 %
Verhältnis zwei- zu einwertigen Ionen $[\text{Ba}^{++}/\text{Ba}^+]$	max. 0,03 %

#### 4.5.4 Aufschluß von Glasproben mit Gasphasenaufschluß

Zum druck- und temperaturunterstützten Säureaufschluß stand der Hochdruckverascher HPA Kürner<sup>®</sup> (modifiziert) zur Verfügung. Jede Aufschlußserie konnte mit maximal 6 Aufschlußgefäßen bestückt werden. Die Glasproben wurden grundsätzlich 2fach (je nach Kapazität auch 3fach) in mehreren Serien diskontinuierlich aufgeschlossen. Eine Aufschlußserie benötigte 1,5 - 2 Tage, so daß nach etwa 1 Woche das gesammelte Probenmaterial am ICP-MS gemessen werden konnte.

Durchführung: Zum Aufschluß wurden ca. 100,00 mg Glasgrieß in Teflonzylinder eingewogen, die zuvor mit konzentrierter Salpetersäure Suprapur® über  $t > 24$  h ausgedämpft worden waren. Die Teflonzylinder hatten einen Durchmesser von ca. 1 cm und wurden in der Mitte des Aufschlußgefäßes auf einem selbstgebauten Stempel fixiert. In das Aufschlußgefäß aus Quarzglas wurden 3,0 ml konzentrierte Flußsäure Suprapur® gegeben.

Nach Befüllung aller Aufschlußgefäße wurde der HPA Hochdruckverascher verschlossen, der Innenraum mit Stickstoff begast und nachfolgendes Temperaturprogramm (1) durchgeführt:

Tabelle 67: Temperaturprogramm 1 Gasphasenaufschluß ( Flußsäure)

Schritt Nr.	Temperatur [°C]	Haltezeit [min]	Druck [bar]
1	Heizphase		1
2	100	30	~ 90
3	190	360	~ 110
4	Abkühlphase		
5	20	60	1

Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden die Aufschlußgefäße geöffnet und mit 1,0 ml konzentrierter Salpetersäure Suprapur® versetzt. Die Druckkammer wurde wiederum mit Stickstoff begast und ein modifiziertes Temperaturprogramm (2) gestartet.

Tabelle 68: Temperaturprogramm 2 Gasphasenaufschluß (Salpetersäure)

Schritt Nr.	Temperatur [°C]	Haltezeit [min]	Druck [bar]
1	Heizphase		1
2	100	60	~ 90
3	190	240	~ 110
4	Abkühlphase		
5	20	60	1

Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden die aufgeschlossenen Proben in Meßkolben (Borosilikatglas,  $> 24$  h mit konz.  $\text{HNO}_3$  Suprapur ausgedämpft) überführt, auf  $20 \pm 0,5$  °C temperiert, mit konz. Salzsäure aufgenommen und Aqua bidest. auf 10,0 ml aufgefüllt. Die Aufbewahrung der Probelösungen erfolgte im Kühlschrank ( $T < 6$  °C).

## 5 Zusammenfassung u. Ausblick

Pharmazeutische Gläser wurden mit Hilfe von Laser-Ablation-ICP-MS hinsichtlich ihrer Zusammensetzung untersucht. Ziel war es, verschiedene Glassorten qualitativ zu unterscheiden und deren Zusammensetzung quantitativ zu bestimmen. Dazu wurde ein Nd:YAG-Laser mit seiner fundamentalen Wellenlänge von  $\lambda = 1064$  nm sowie der vierten Harmonischen  $\lambda = 266$  nm mit einer Frequenz von 10 Hz im Q-switched-Modus zur Ablation eingesetzt. Zur Identifizierung von Glassorten wurden im einzelnen folgende Isotope bestimmt:  $^7\text{Li}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{28}\text{Si}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{30}\text{Si}$ ,  $^{39}\text{K}$ ,  $^{42}\text{Ca}$ ,  $^{47}\text{Ti}$ ,  $^{57}\text{Fe}$ ,  $^{121}\text{Sb}$ ,  $^{137}\text{Ba}$ . Die quantitative Bestimmung wurde mit einem Quadrupol-Massenspektrometer mit induktiv gekoppeltem Argon-Plasma durchgeführt. Für die jeweiligen Wellenlängen wurden externe Kalibrationen mit zertifizierten Glasstandards erstellt. Es wurde eine Normalisierung der Meßdaten vorgenommen. Als Bezugsisotop diente  $^{29}\text{Si}$ . Als Referenzmaterial kamen Standards verschiedener Glasarten zum Einsatz: Kalk-Natron-Glas, Borosilikatglas und Bleiglas. Die entwickelte Methode war damit für die Untersuchung von Gläsern verschiedener Zusammensetzung einsetzbar. Zur Überprüfung der mit LA-ICP-MS erhaltenen Ergebnisse wurden alle untersuchten Proben sowie die Referenzstandards mit einem Hochdruckverascher unter konzentrierter Flußsäure/Salpetersäure aufgeschlossen. Die Elementkonzentrationen der verdünnten Aufschlußlösungen wurden mittels ICP-MS durch externe Kalibration mit verdünnten Isotopenlösungen und interner Standardisierung ( $^{45}\text{Sc}$ ) bestimmt. Der Vergleich der Ergebnisse aus Laserablation und den naßchemischen Säureaufschlüssen mit den zertifizierten Werten ergab weitestgehend gute Übereinstimmung. Der Aluminiumgehalt von Borosilikatgläsern ließ sich mit den gewählten Aufschlußbedingungen nicht richtig ermitteln. Die Wiederfindung lag teilweise bei 15 %. Als Gründe wurden ein unvollständiger Aufschluß und die Bildung schwerlöslicher Aluminium-Trifluoride diskutiert.

Neben der Richtigkeit wurden weitere Parameter wie Präzision, Empfindlichkeit, Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze, Spezifität und Wiederholbarkeit ermittelt und bewertet. Gegenüber der Grundwellenlänge zeigte die Laser-Ablation-Technik mit  $\lambda = 266$  nm keine deutliche Verbesserung hinsichtlich der geprüften Leistungsparameter. Im Vergleich zur Basiswellenlänge sind die Krater in allen Glassorten jedoch kleiner und regelmäßiger. Insgesamt wird weniger Material ablatiert. Unter optimalen Bedingungen können Laserablation-Bestimmungen von Gläsern mit einer Präzision von RSD = 8 % vorgenommen werden. Zur Prüfung repräsentativer Ablation des Probenmaterials wurden

aus Intensitätsmessungen an Natron-Kalk-Glas (TSG) Isotopenverhältnisse berechnet. Im Vergleich mit den theoretischen Werten zeigte sich, daß Elementgehalte im Probenmaterial bis 0,01 g/100g zu akzeptablen Isotopenverhältnissen führen und damit auch richtig bestimmt werden können. Die Grenzen einer präzisen Ermittlung von Isotopenverhältnissen sind durch die gegebenen Meßbedingungen gesetzt. Mit einem Quadrupol-MS lassen sich nicht jene Empfindlichkeiten erzielen, die mit Sektorfeldgeräten erreicht werden.

Durch Aufnahme transienter Signale wurde versucht, Elementverteilungen zwischen Oberfläche und tieferen Schichten festzustellen. Am Beispiel eines Natron-Kalk-Glases konnten unterschiedliche Elementzusammensetzungen von der Oberfläche bis zu einer Kratertiefe von etwa 100 µm festgestellt werden. Quantitative Elementgehalte konnten über die Auswertung der Peakmaxima mit Hilfe der erstellten Kalibrierfunktion berechnet werden.

Weiterhin wurde versucht, silikonisierte und verschieden nachbehandelte Fiolax®-Braunglas-Ampullen über Unterschiede der Intensitätsverhältnisse nach Aufnahme transienter Signale von unbehandelten Gläsern zu erkennen. Dabei ließen sich Ampullengläser, deren Silikonisierung durch Einbrennvorgänge fixiert worden war, eindeutig von nicht-silikonisierten Gläsern unterscheiden.

Der Vergleich der eingesetzten Laserwellenlängen führte zu keinen signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Richtigkeit und Präzision der Ergebnisse. Pharmazeutisch verwendete Gläser können mit beiden Wellenlängen untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, daß Kraterform und -tiefe unter  $\lambda = 266$  nm gleichmäßigere Beschaffenheit zeigten und besser reproduzierbar waren als unter  $\lambda = 1064$  nm. Die beobachteten Effekte waren stark materialabhängig. Weiterhin wurde festgestellt, daß neben den gewählten Laserbedingungen (u.a. Leistung, Lasermodus, Pulslänge, Frequenz) insbesondere die Fokussierung einen entscheidenden Einfluß auf die Beschaffenheit der Krater und damit auf das Meßergebnis hat. Zusammenfassend sollten LA-Messungen an Gläsern aufgrund homogenerer Krater unter der Laserwellenlänge  $\lambda = 266$  nm durchgeführt werden.

Zum Abschluß der Untersuchungen wurden die Daten einer linearen Diskriminanzanalyse unterzogen. Mit dieser multivariaten Datenanalyse ließen sich die untersuchten Glasproben vier verschiedenen Glastypeen zuordnen. Durch Variablenreduktion wurden statistisch acht Isotope (Li, B, Na, Mg, Al, Ca, Ti, Ba) isoliert, mit denen eine fehlerfreie Klassifizierung von Gläsern möglich war.

Mit dem entwickelten Laserablation-Verfahren ist es somit möglich, die chemische Zusammensetzung von Gläsern qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Anhand der Meßergebnisse lassen sich die Gläser charakterisieren und eindeutig voneinander unterscheiden. Mit Hilfe der linearen Diskriminanzanalyse kann eine Klassifizierung von Gläsern auf der Grundlage von Meßdaten der Isotope Lithium, Bor, Natrium, Magnesium, Calcium, Aluminium, Titan und Barium vorgenommen werden.



## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Datenaufnahme mit peak hopping, ein Meßzyklus (sweep).....	45
Abbildung 2: Statisches MS-Signal, 3 replicates, 3 readings, 1 sweep.....	46
Abbildung 3: Auswertung transienter Signale; average-, sum- und max-Option.....	47
Abbildung 4: Intensität versus Zeit, TSG, $\lambda = 1064$ nm, repräsentative Elemente.....	57
Abbildung 5: Intensität versus Zeit, TSG, $\lambda = 266$ nm, repräsentative Elemente.....	58
Abbildung 6: Intensität versus Zeit: TSG, $\lambda = 1064$ nm, Aluminium-Peaks.....	59
Abbildung 7: Al-Peaks bei veränderter Fokussierung, DRN, $\lambda = 1064$ nm .....	62
Abbildung 8: Trendbehaftete Signale, steigend, BCR, $\lambda = 1064$ nm.....	63
Abbildung 9: Trendbehafteter Signalverlauf, fallend, FLX, $\lambda = 1064$ nm.....	63
Abbildung 10: Fokus versus relative Standardabweichung, FLX, $\lambda = 1064$ nm.....	66
Abbildung 11: Einfluß peakbehafteter Signale auf $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalte in DRN, $\lambda = 1064$ nm (große Meßpunkte: Signale mit Peaks, kleine Meßpunkte: Signale ohne Peaks).....	68
Abbildung 12: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, TSG mit $\lambda = 1064$ nm .....	70
Abbildung 13: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, BCR mit $\lambda = 1064$ nm .....	71
Abbildung 14: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, TSG mit $\lambda = 266$ nm .....	71
Abbildung 15: Abhängigkeit des RSC von der Laserleistung, BCR mit $\lambda = 266$ nm .....	72
Abbildung 16: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes BCR, $\lambda = 1064$ nm .....	74
Abbildung 17: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes BCR, $\lambda = 266$ nm .....	74
Abbildung 18: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes TSG, $\lambda = 266$ nm .....	75
Abbildung 19: RSC ausgewählter Elemente, glattes/mattiertes DRN, $\lambda = 266$ nm.....	75
Abbildung 20: $^{23}\text{Na}$ -Kalibration, LA-ICP-MS, $\lambda = 1064$ nm .....	79
Abbildung 21: $^{23}\text{Na}$ -Kalibration, LA-ICP-MS, $\lambda = 266$ nm .....	79
Abbildung 22: $^{30}\text{Si}$ -Kalibration, LA-ICP-MS, $\lambda = 1064$ nm.....	80
Abbildung 23: $^{30}\text{Si}$ -Kalibration, LA-ICP-MS, $\lambda = 266$ nm.....	80
Abbildung 24: $^{137}\text{Ba}$ -Kalibration, LA-ICP-MS, $\lambda = 1064$ nm .....	81
Abbildung 25: $^{137}\text{Ba}$ -Kalibration, LA-ICP-MS, $\lambda = 266$ nm .....	81
Abbildung 26: Signalverlauf, transientes Signal, LA-ICP-MS, TSG, $\lambda = 1064$ nm .....	113
Abbildung 27: Tiefenprofil für TSG, LA-ICP-MS, transiente Signale, $\lambda = 266$ nm .....	116
Abbildung 28: Verzögerte Plasmazündung, Fiolax <sup>®</sup> Probe 2, $\lambda = 266$ nm transient.....	118
Abbildung 29: Fiolax <sup>®</sup> -Ampullen Probe 2; Schuß 21-24, $\lambda = 266$ nm transient.....	119
Abbildung 30: Intensitätsverhältnisse von Fiolax <sup>®</sup> -Ampullen, transient $\lambda = 266$ nm .....	120

Abbildung 31: BCR (Vorderseite), LA-ICP-MS, statische Signale, $\lambda = 1064 \text{ nm}$ .....	123
Abbildung 32: BCR (Rückseite), Durchschuß, LA-ICP-MS, statisch, $\lambda = 1064 \text{ nm}$ .....	124
Abbildung 33: Meßzylinder, LA-ICP-MS, statische Signale, $\lambda = 1064 \text{ nm}$ .....	125
Abbildung 34: Meßzylinder, LA-ICP-MS, statische Signale, $\lambda = 266 \text{ nm}$ .....	126
Abbildung 35: Braunglas-Ampulle, LA-ICP-MS, statische Signale, $\lambda = 1064 \text{ nm}$ .....	126
Abbildung 36: Braunglas-Ampulle, LA-ICP-MS, statische Signale, $\lambda = 266 \text{ nm}$ .....	127
Abbildung 37: Aufschlußsystem für Gasphasenaufschlüsse .....	130
Abbildung 38: $^{23}\text{Na}$ - Kalibration für Säureaufschlüsse, ICP-MS .....	132
Abbildung 39: $^{50}\text{Ti}$ -Kalibration für Säureaufschlüsse, ICP-MS.....	133
Abbildung 40: Glasklassifikation im System Mg - Ti - Ba nach Variablenreduktion .....	142
Abbildung 41: Glasklassifikation im System B - Na - Ba, empirisch ermittelt .....	143
Abbildung 42: Meßplatz LA-ICP-MS .....	146

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glasarten nach DAB/EuAB .....	21
Tabelle 2: Glasarten nach USP .....	22
Tabelle 3: Grenzwerte: Hydrolytische Resistenz Behältnisinnenfläche nach DAB/EuAB .....	23
Tabelle 4: Grenzwerte: Hydrolytische Resistenz pulverisiertes Glas nach DAB/EuAB.....	24
Tabelle 5: Glasarten und Testverfahren, Grenzwerte nach USP .....	25
Tabelle 6: Wasserbeständigkeit nach DIN ISO 719, Gieß-Titrations-Verfahren .....	26
Tabelle 7: Säurebeständigkeit nach DIN 12116, Oberflächenprüfung .....	27
Tabelle 8: Laugenbeständigkeit nach DIN ISO 695, Oberflächenverfahren.....	27
Tabelle 9: Laserablation-Anwendungen im Überblick .....	31
Tabelle 10: Rohdaten, reading 1 von 30 für TSG vom 27.09.99 mit 1064 nm .....	48
Tabelle 11: Rohdaten replicate 1 (30 readings) für TSG vom 27.09.99 mit 1064 nm .....	49
Tabelle 12: Interferenzen durch Molekülionen aus dem Plasmagas .....	51
Tabelle 13: Interferenzen durch Molekülionen der Lösungsmittel u. Säuren .....	52
Tabelle 14: Interferenzen durch Molekülionen der Matrix.....	53
Tabelle 15: Isotopenverhältnisse und RSD [%] für TSG, $\lambda = 1064$ nm .....	55
Tabelle 16: Glasstandards zur Kalibration mit LA-ICP-MS.....	77
Tabelle 17: Kalibrationskennzahlen für $^{23}\text{Na}$ mit LA-ICP-MS, $\lambda=1064$ und 266 nm.....	78
Tabelle 18: Kalibrationskennzahlen für $^{30}\text{Si}$ mit LA-ICP-MS, $\lambda=1064$ und 266 nm .....	79
Tabelle 19: Kalibrationskennzahlen für $^{137}\text{Ba}$ mit LA-ICP-MS, $\lambda=1064$ und 266 nm.....	80
Tabelle 20: Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit $\lambda=1064$ nm .....	81
Tabelle 21: Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope mit $\lambda=266$ nm .....	82
Tabelle 22: Eingesetzte Glasproben zur Untersuchung mit LA-ICP-MS .....	82
Tabelle 23: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Braunglas-Ampulle ( $\lambda = 1064$ u.266 nm) .....	83
Tabelle 24: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Weißglas-Ampulle ( $\lambda = 1064$ u.266 nm).....	85
Tabelle 25: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Infusionsflasche ( $\lambda = 1064$ u.266 nm) .....	86
Tabelle 26: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Schütteltrichter ( $\lambda = 1064$ u.266 nm).....	87
Tabelle 27: Aufschluß- und LA-ICP-MS-Werte, Meßzylinder ( $\lambda = 1064$ u.266 nm) .....	88
Tabelle 28: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, DRN, $\lambda = 1064$ nm .....	89
Tabelle 29: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, DRN, $\lambda = 266$ nm .....	90
Tabelle 30: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, FLX, $\lambda = 1064$ nm .....	91
Tabelle 31: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, FLX, $\lambda = 266$ nm .....	91
Tabelle 32: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, TSG, $\lambda = 1064$ nm .....	92
Tabelle 33: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, TSG, $\lambda = 266$ nm .....	94

Tabelle 34: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, BCR, $\lambda = 1064 \text{ nm}$ .....	95
Tabelle 35: Vergleich Aufschluß-, LA-ICP-MS-, zertifizierte Werte, BCR, $\lambda = 266 \text{ nm}$ .....	96
Tabelle 36: Test auf Normalverteilung nach DAVID, Ergebnisse ( $\alpha=0,1$ ) .....	97
Tabelle 37: F-Test ( $n=10$ ), erster und letzter Kalibrierpunkt .....	98
Tabelle 38: Linearitätstest nach MANDEL, Prüfgrößen und kritischer Wert .....	100
Tabelle 39: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen LA-ICP-MS bei $\lambda = 1064$ und $266 \text{ nm}$ .....	102
Tabelle 40: Prüfung der Richtigkeit an TSG, Mittelwert- und Sollwert-t-Test, F-Test .....	105
Tabelle 41: Präzisionsdaten normiert/unnormiert bei $\lambda=1064$ u. $266 \text{ nm}$ , DRN .....	107
Tabelle 42: Präzisionsdaten normiert/unnormiert bei $\lambda=1064$ u. $266 \text{ nm}$ , BCR .....	108
Tabelle 43: intermediate precision für DRN und BCR, $\lambda = 1064$ u. $266 \text{ nm}$ .....	109
Tabelle 44: Elementgehalte von TSG-Schichten, transiente Signale, $\lambda=266 \text{ nm}$ .....	115
Tabelle 45: Glasmaterial zur Datenaufnahme transienter Signale .....	117
Tabelle 46: Kalibrationskennzahlen für $^{23}\text{Na}$ und $^{50}\text{Ti}$ , ICP-MS, Säureaufschlüsse .....	132
Tabelle 47: Kalibrationskennzahlen weiterer Isotope, ICP-MS, Säureaufschlüsse .....	133
Tabelle 48: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für Säureaufschlüsse, ICP-MS .....	135
Tabelle 49: Nach Gleichung 14 berechnete Abstandsmaße von Glasarten .....	138
Tabelle 50: Gewichtung der Isotope zur Berechnung des Diskriminanzmerkmals .....	138
Tabelle 51: Klassifizierungsmatrix der Lernobjekte .....	139
Tabelle 52: Klassifikation 'unbekannter' Glasproben, 13 Variablen .....	140
Tabelle 53: Ergebnisse der Variablenreduktion für 4 Glasarten .....	141
Tabelle 54: Klassifikation 'unbekannter' Glasproben, 3 Variablen ( $^{11}\text{B}$ , $^{47}\text{Ti}$ , $^{137}\text{Ba}$ ) .....	144
Tabelle 55: Klassifikation 'unbekannter' Glasproben, 8 Variablen (stepwise) .....	144
Tabelle 56: Eingesetzte Chemikalien und Isotopenlösungen zur Kalibration .....	148
Tabelle 57: Eingesetzte Glasstandards zur Kalibration der LA-ICP-MS .....	150
Tabelle 58: Chemische Zusammensetzung der Glasstandards .....	150
Tabelle 59: Rohstoffe zur Glasherstellung .....	151
Tabelle 60: Isotopenauswahl zur Unterscheidung von Gläsern mit LA-ICP-MS .....	152
Tabelle 61: Isotopenauswahl zur ICP-MS-Bestimmung nach Säureaufschluß .....	153
Tabelle 62: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter statischer Signale, Methode 1 .....	153
Tabelle 63: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter statischer Signale, Methode 2 .....	154
Tabelle 64: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter transienter Signale, Methode 3 .....	155
Tabelle 65: Laserbetrieb und ICP-MS-Parameter transienter Signale, Methode 4 .....	155
Tabelle 66: Meßbedingungen ICP-MS für Aufschlüsse .....	156
Tabelle 67: Temperaturprogramm 1 Gasphasenaufschluß (Flußsäure) .....	157
Tabelle 68: Temperaturprogramm 2 Gasphasenaufschluß (Salpetersäure) .....	157

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 Abraham H.: PTA heute, 12:587-594 (1998)
- 2 List P.H.: "Arzneiformenlehre", 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1985
- 3 Biavati A.: Pharm Ind 59:175-178 (1997)
- 4 Voigt R. : "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie", 6. Auflage, VCH-Verlag, Weinheim 1987
- 5 Joosten H.M.L.J., Nunez M.: Appl Bacteriol 37:389-392 (1995)
- 6 Guadagnino E., Corumluoglu O. : Glass Technology 41:130-134 (2000)
- 7 Ahmed A.A., Youssof I.M. : Glass Technol 37:21-28 (1996)
- 8 Guadagnino E., Dall'Igna R. : Glass Technol 37:76-79 (1996)
- 9 Ahmed A.A., Youssof I.M. : Glass Technol 38:171-178 (1997)
- 10 Arzneimittelgesetz vom 24.08.1976 i.d.F. vom 09.08.1994 (BGBl. I S. 2071)
- 11 EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, III/2224/87, Rev.3, Januar 1989
- 12 Deutsche Arzneibuchkommission: DAB 2000, Deutsches Arzneibuch, aktualisierte Ausgabe vom 28.03.2000, Govi-Verlag 1991
- 13 Europäische Arzneibuchkommission: Europäisches Arzneibuch, aktualisierter Nachtrag vom 26.04.1999, 3. Ausgabe, Eschborn, Govi-Verlag 1997
- 14 United States Pharmacopeial Convention: The United States Pharmacopeia 23 Rockville, MD 20852, USA 1995
- 15 Prinz H.: Pharm Ind 61:598-603 (1999)
- 16 Gray A.L.: Analyst 110 : 551-555 (1985)
- 17 Darke S.A., Tyson F. : J Anal At Spectrom 8 :145-209 (1993)
- 18 Imbert J.L., Telouk P.: Mikrochim Acta 110 :151-160 (1993)
- 19 Geertsen Ch., Briand A., Chartier F., Lacour J.-L., Mauchien P., Sjöström S., Mermet J.-M. : J Anal Atom Spectrom 9 :17-22 (1994)
- 20 Durrant, F. : J of Anal At Spectrom 14 :1385-1403 (1999)
- 21 Tye C., Gregson D., Henry R. : Research and Development 77-79 (1989)
- 22 Leis F., Sdorra W., Ko J.B., Niemax K. : Mikrochim Acta // :185-199 (1989)
- 23 Uebbing J., Brust J., Sdorra W., Leis F., Niemax K. : Appl Spectrosc 45:1419-1423 (1991)
- 24 Uebbing J., Ciocan A., Niemax K. : Spectrochim Acta 47B :601-610 (1992)
- 25 Ciocan A., Uebbing J., Niemax K. : Spectrochim Acta 47B :611-617 (1992)
- 26 Ciocan A., Hiddemann L., Uebbing J., Niemax K.: J Anal Atom Spectrom 8 : 273-

278 (1993)

- 27 Moenke-Blankenburg L., Schumann T., Günther D., Kuss H.-M., Paul M. : J Anal Atom Spectrom 7 : 251-254 (1992)
- 28 Hiddemann L., Uebbing J., Ciocan A., Dessenne O., Niemax K. : Anal Chim Acta 283: 152-159 (1993)
- 29 Lee Y.I., Sneddon J. : Analyst 119 : 1441-1443 (1994)
- 30 Ducreux-Zappa M., Mermet J.-M. : Spectrochim Acta Part B 51 : 333-341 (1996)
- 31 Saprykin A.I., Becker J.S., Dietze H.-J. : Fresenius J Anal Chem 359 : 449-453 (1997)
- 32 Pissadakis S., Reekie L., Hempstead M., Zervas M.N., Wilkinson J.S. : Appl Phys A 69 Suppl : S739-S741 (1999)
- 33 Rudolph P., Bonse J., Krüger J., Kautek W. : Appl Phys A 69 Suppl : S763-S766 (1999)
- 34 Rosenfeld A., Lorenz M., Ashkenasi D., Rudolph P., Krüger J., Kautek W. : Appl Phys A 69 Suppl : S759-S761 (1999)
- 35 Joeng S.H., Borisov O.V., Yoo J.H., Mao X.L., Russo R.E. : Anal Chem 71 : 5123-5130 (1999)
- 36 Pearce N.J.G., Westgate J.A., Perkins W.T., Eastwood W.J., Shane P. : Global and Planetary Change 21 : 151-171 (1999)
- 37 Bi M., Ruiz A.M., Smith B.W., Winefordner J.D.: Appl Spectrosc 5, Vol 54: 639-644 (2000)
- 38 Becker J.S., Dietze H.-J. : Fresenius J Anal Chem 346 : 134-137 (1993)
- 39 van Heuzen A.A. Spectrochim Acta 46 B 14 1803-1817 (1991)
- 40 Denoyer E.R. J Anal Atom Spectrom 7: 1187-1193 (1992)
- 41 Ward N.I., Durrant S.F., Gray A.L. : J Anal Atom Spectrom 7: 1139-1146 (1992)
- 42 Wang S., Brown R., Gray D.J. : Appl Spectrosc 48 : 1321-1325 (1994)
- 43 Outridge P.M., Evans R.D. : J Anal Atom Spectrom 10 : 595-600 (1995)
- 44 Hoffmann E., Stephanowitz H., Skole J. : Fresenius J Anal Chem 355: 690-693 (1996)
- 45 Hoffmann E., Lüdke C., Skole J., Stephanowitz H.: Fresenius J Anal Chem 367: 579-585 (2000)
- 46 Pfaender H.G. : "Schott Glaslexikon", 5. Auflage, mvg-Verlag, Landsberg a. L. 1997
- 47 Bauer, Frömming, Führer : "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1999
- 48 Scholze, H.: "Glas", 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1988
- 49 Kogan V.V., Hinds M.W. : Spectrochim Acta 49B 4 : 333-343 (1994)
- 50 Kratzer G.O. et al.: "Schott Information" Heft 78, Schott Glaswerke Mainz (1996)
- 51 Kudernatsch H. : Pharm Ind 61: 643-648 (1999)
- 52 Hu Y., Cheng J. : Glass Technol 39 : 204-209 (1998)

- 53 Heimerl W., Peters A. : "Chemical Durability of Optical Glasses: Testing Methods - Basic Information", Schott-Schriftenreihe Kap. 6 : 231-246 (1998)
- 54 DIN ISO 11418-7 "Gewindeflaschen aus Röhrenglas für flüssige Arzneimittel", Teil 7 DIN-Verlag, Berlin 1999
- 55 Eichler H.J., Eichler J. : "Laser", 1. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1995
- 56 Niemax K.: "Element-Laserspektroskopie", Günzler H. (Hrsg.), Analytiker Taschenbuch 10 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1991)
- 57 Hoffmann E. : "Laserablation-ICP-MS", 1. Auflage, Gesellschaft zur Förderung angewandter Optik, Optoelektronik, Quantenelektronik und Spektroskopie e.V. (GOS), Berlin 1997
- 58 Arrowsmith P.: Anal Chem 59 : 1437-1444 (1987)
- 59 Bogaerts A., Gijbels R. : Anal Chem 719A-727A (1997)
- 60 Broekaert J., Günzler H. et al.: "Analytiker Taschenbuch 15", Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1996
- 61 Zhao X.Z., Shen L.J., Lu T.X., Niemax K. : Appl Phys B 55 : 327-330 (1992)
- 62 Sdorra W., Niemax K. : Mikrochim Acta 107 : 319-327 (1992)
- 63 Sdorra W., Brust J., Niemax K. : Mikrochim Acta 108 : 1-10 (1992)
- 64 Uebbing J., Ciocan A., Hiddemann L., Niemax K. : Miller J.C., Geohegan D.B., New York 109-116 (1994)
- 65 Miller J.C. : "Laser Ablation", Springer-Verlag, Berlin 1994
- 66 Blades M.W. : Appl Spectrosc 48 : 12A-18A (1994)
- 67 Russo R.E. : Appl Spectrosc 49 : 14A-28A (1995)
- 68 Boesl U., Zimmermann R., Nagel H.: "Resonante Laser-Massenspektrometrie", Günzler H. (Hrsg.), Analytiker Taschenbuch 19, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1998
- 69 Panne U., Nießner R.: "Laserverfahren in der Umweltanalytik", Günzler H. (Hrsg.), Analytiker Taschenbuch 16, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1997
- 70 Ko J.B., Sdorra W., Niemax K. : Fresenius Z Anal Chem 335 : 648-651 (1989)
- 71 Leach J.J., Allen L.A., Aeschliman D.B., Houk R.S. : Anal Chem 71 : 440-445 (1999)
- 72 Pickhardt C., Becker J.S., Dietze H.J. : Fresenius J Anal Chem 368 : 173-181 (2000)
- 73 Pang H., Yeung E.S. : Anal Chem 63 : 390-394 (1991)
- 74 Schnürer-Patschan C., Groll H., Hrosch W. : Labor Praxis 3 : 28-31 (1997)
- 75 Sdorra W., Niemax K. : Spectrochim Acta 45B : 917-926 (1990)
- 76 Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 08.03.1985 i.d.F. vom 09.08.1994 (BGBl. I S. 2071)
- 77 Richtlinie 91/356/EWG vom 13.06.1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel
- 78 Richtlinie 91/412/EWG vom 23.07.1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Veterinärarzneimittel

- 79 Häusler H. : Pharm Ind 58 : 990-995 (1996)
- 80 Brendelberger G. : "Richtlinien u. Rechtsgrundlagen", GMP-Kurs für Mitarbeiter der QS, concept Heidelberg (1996)
- 81 Throm S. : Pharm Ind 59 : 102-110 (1997)
- 82 International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2A: Validation of Analytical Methods, October 1994
- 83 International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2B: Analytical Validation - Methodology, November 1996
- 84 Ermer J., Kibat P.-G. : PZ Prisma 4 : 239-243 (1997)
- 85 Kaiser R.E. : Nachr Chem Tech Lab 44 : 498-500 (1996)
- 86 Deutscher Akkreditierungsrat: "Sammlung von Begriffen", 8. ATF-Protokoll vom 10.09.1996, Anlage 12
- 87 Huber L. : Pharm Ind 58 : 935-940 (1996)
- 88 Laska H., Berger M.: Labor 2000 : 104-107 (1996)
- 89 Schömer S. : GIT Fachz Lab 9 : 904-907 (1996)
- 90 Hädrich J. : Dtsch Lebensm Rundsch 93 : 282-284 (1997)
- 91 Persson B.-A., Vessman J., McDowall R.D. : LC GC International 9 : 574-576 (1997)
- 92 Kromidas S., Klinkner R., Mertens R. : Nachr Chem Tech Lab 6 : 669-676 (1995)
- 93 Perkin Elmer Sciex: "Laser Hardware Guide" Bestell-Nr. 050-5731, Überlingen 1991
- 94 PIC-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte 1990
- 95 Krische H. : "Validierung, Qualifizierung, Kalibrierung", GMP-Kurs für Mitarbeiter der QS, concept Heidelberg 1996
- 96 Walder A.J., Abell I.D., Platzner I. : Spectrochim Acta 48B 3 : 397-402 (1993)
- 97 Ducreux-Zappa M., Mermet J.-M. : Spectrochim Acta Part B 51 : 321-332 (1996)
- 98 Raith A., Godfrey J., Hutton R.C. : Fresenius J Anal Chem 354 : 163-168 (1996)
- 99 Jackson S.R., Metheringham W.J., Dyer P.E. : Appl Surface Science 86 : 223-227 (1995)
- 100 Russo R.E., Mao X.L., Chan W.T., Bryant M.F., Kinard W.F. : J Anal Atom Spectrom 10 : 295-301 (1995)
- 101 Zhang J., Sugioka K., Midorikawa K. : Appl Phys A 69 Suppl : S879-S882 (1999)
- 102 Krüger J., Kautek W. : Appl Surface Science 96-98 : 430-438 (1996)
- 103 Juang C.-B., Cai H., Becker M.F., Keto J.W., Brock J.R. : Appl Phys Lett 65 : 40-42 (1994)
- 104 Richner P., Evans D. : Atom Spectrosc 14 : 157-161 (1993)
- 105 Strähle J., Schweda E. : "Einführung in das anorganisch-chemische Praktikum", 13. Auflage, Hirzel-Verlag, Stuttgart 1990



- 106 Schulze G., Horn I., Bronk H. : Fresenius J Anal Chem 358 : 694-698 (1997)
- 107 Rommers P., Boumans P. : Fresenius J Anal Chem 355 : 763-770 (1996)
- 108 Günther D., Longerich H.P., Jackson S.E., Forsythe L. : Fresenius J Anal Chem 355 : 771-773 (1996)
- 109 Perkin Elmer Sciex : "Hardware Guide", Part No. 0993-8969, Norwalk, USA 1996
- 110 Surmann P. (Hrsg.) : "Quantitative Analyse von Arzneistoffzubereitungen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1987
- 111 Hoffmann E., Stephanowitz H., Ullrich E., Skole J., Lüdke C., Hoffmann B. : J Anal At Spectrom 15 : 663-667 (2000)
- 112 Scholze H., Stephanowitz H., Hoffmann E., Skole J. : Fresenius J Anal Chem 350 : 247-252 (1994)
- 113 Evans R.D., Richner P., Outridge P.M. : Arch Environ Contam Toxicol 28 : 55-60 (1995)
- 114 Hoffmann E., Lüdke C., Scholze H., Stephanowitz H. : Fresenius J Anal Chem 350 : 253-259 (1994)
- 115 Tenzler D., Amr M., Helal A.I., Zahran N.F., Frischat G.H., Becker J.S., Dietze H.-J.: "LA-ICP-MS zur Bestimmung von Spurenelementen in NIST-Gläsern", ZA für chem. Analysen, Poster, Jülich 2000
- 116 Cromwell E.F., Arrowsmith P. : Appl Spectrosc 67 : 131-138 (1995)
- 117 Shuttleworth S. : Appl Surface Science 96-98 : 513-517 (1996)
- 118 Longerich H.P., Günther D., Jackson S.E. : Fresenius J Anal Chem 355 : 538-542 (1996)
- 119 mli : "Maßgeschneiderte Silber-Cluster", Frankfurter Allgemeine Zeitung 29.09.1999
- 120 Sachs L. : "Angewandte Statistik", 7. Auflage, Springer Verlag, Berlin 1992
- 121 Doerffel K. : "Statistik in der analytischen Chemie", 4. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987
- 122 Ebel S. : "Würzburger Skripten zur Analytik", 5. Auflage, Institut für Pharmazie u. Lebensmittelchemie, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg 1995
- 123 AChT im DIN e.V. : DIN 32645 "Nachweis-, Erfassungs- u. Bestimmungsgrenze", DIN-Verlag, Berlin 1994
- 124 Hädrich J. : Dtsch Lebensm Rundsch 89 : 35-42 (1993)
- 125 Huber W. : "Vom Wasser" 80 : 7-13 (1993)
- 126 Huber W. : "Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze", Günzler H. (Hrsg.), Analytiker Taschenbuch 12, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1994
- 127 Omenetto N., Petrucci G.A., Cavalli P., Winefordner J.D. : Fresenius J Anal Chem 355 : 878-882 (1996)
- 128 Hädrich J., Vogelgesang J. : Dtsch Lebensm Rundsch 95 : 495-499 (1999)
- 129 AQS im DIN e.V. : DIN 55350 "Erkennungsgrenze, Erfassungsgrenze u. Erfassungsvermögen", Teil 34, DIN-Verlag Berlin 1991
- 130 Deutscher Akkreditierungsrat : "Unsicherheit von Prüfergebnissen", DAR-Ausschuß

"Technische Fragen" , Anlage 13 (1996)

- 131 Ebel S. : "Fehler und Vertrauensbereiche analytischer Ergebnisse", Günzler H. (Hrsg.), Analytiker Taschenbuch 11, Springer Verlag, Heidelberg, Berlin 1993
- 132 Hässelbarth W. : "Rückführbarkeit analytischer Messungen", Günzler H. (Hrsg.), Analytiker Taschenbuch 19, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1998)
- 133 Doerffel K. : GIT Fachz Lab 5 : 532-534 (1996)
- 134 Sewell P. : Glass Technol 39 : 184-189 (1998)
- 135 Mundry T. : "Einbrennsilikonisierung bei pharmazeutischen Glaspackmitteln", Dissertation, Berlin Humboldt-Universität, FB Pharmazie 1999
- 136 Hoffmann E., Lüdke C., Scholze H. : Fresenius J Anal Chem 359 : 394-398 (1997)
- 137 Chau W.T., Russo R.E. : Spectrochim Acta Part B 46 : 1471 (1995)
- 138 Fischbacher C. : "Chemometrische Datenanalyse", Analytiker Taschenbuch 19, Springer Verlag, Berlin 1998
- 139 Henrion R., Henrion G. : "Multivariate Datenanalyse", 1. Auflage Springer Verlag, Berlin 1995
- 140 Perkin Elmer Sciex : "Software Handbuch", Bestell-Nr. 0993-5622, Überlingen 1996
- 141 Holleman A.F., Wiberg E., Wiberg N.: "Lehrbuch der Anorganischen Chemie", 101. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1995
- 142 Durrant S.F., Ward N.I. : Fresenius J Anal Chem 345 : 512-517 (1993)
- 143 Falbe J., Regitz M. (Hrsg.) : "Römpf Chemie Lexikon", 10. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1999

## **Danksagung**

Allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen. Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater für die Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft.

- Hr. Prof. Dr. J.-P. Surmann
- Hr. Dr. E. Hoffmann
- Hr. Dr. C. Lüdke
- Fr. H. Stephanowitz
- Fr. E. Ullrich
- Hr. J. Skole
- Hr. T. Vogt, Humboldt-Universität, FB Pharmazie
- Hr. Dr. W. Kössler, Humboldt-Universität, FB Mathematik
- nicht genannte Mitarbeiter des ISAS, Institutsteil Berlin-Adlershof
- Hr. Dr. Uebbing, Hr. Dr. Hergenröder, ISAS Dortmund
- Hr. Dr. T. Mundry, Schering AG

## **Eidestattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Torsten Schmidt, geb. 13.09.1964 in Rotenburg a.d. Fulda, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel erstellt habe.

Berlin, den 26.06.01

---

Torsten Schmidt